

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002年7月4日 (04.07.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/051820 A1

(51) 国際特許分類: C07D 263/32,  
277/42, 413/04, 417/04, A61K 31/4439, 31/422, 31/454,  
31/496, 31/541, 31/497, 31/4545, 31/421  
(FUKUSHIMA,Daikichi) [JP/JP]; 〒 618-8585 大阪府  
三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株  
式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/11255 (74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE,Kunihisa); 〒103-0013 東京  
都中央区日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビ  
ル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2001年12月21日 (21.12.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2000-392723  
2000年12月25日 (25.12.2000) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 小野  
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒 541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修  
町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 田嶋 久男  
(TAJIMA,Hisao) [JP/JP]; 〒 618-8585 大阪府 三島  
郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株  
式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 中山 孝介  
(NAKAYAMA,Yoshisuke) [JP/JP]; 〒 618-8585 大阪府  
三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株  
式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 福島 大吉

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ,  
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

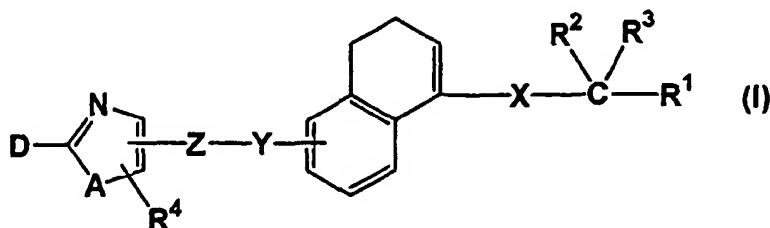
(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特  
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイドノート」を参照。

(54) Title: DIHYDRONAPHTHALENE DERIVATIVE COMPOUNDS AND DRUGS CONTAINING THESE COMPOUNDS AS  
THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: ジヒドロナフタレン誘導体化合物およびその化合物を有効成分とする薬剤



compounds of the general formula (I) are useful as hypoglycemics, lipid-lowering agents, preventives and/or remedies for metabolic errors such as diabetes, obesity, syndrome X, hypercholesterolemia and hyperlipoproteinemia, preventives and/or remedies for hyperlipidemia, arteriosclerosis, hypertension, circulatory diseases, over-eating, ischemic heart diseases, etc., HDL cholesterol-elevating agents, LDL cholesterol and/or VLDL cholesterol-lowering agents and risk factor relieving agents for diabetes and syndrome X.

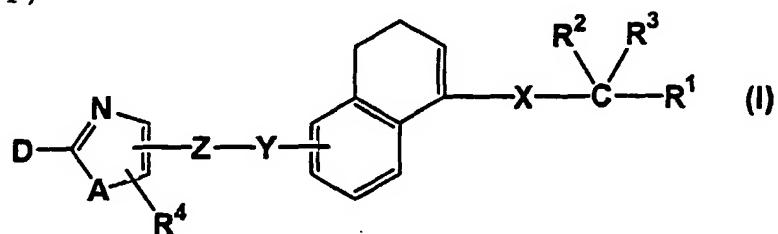
(57) Abstract: Compounds represented by the following general formula (I): (I) wherein each symbol has the meaning as defined in the description; salts thereof and drugs for controlling peroxisome proliferation-activated receptor which contain these compounds as the active ingredient. Because of having an activity of controlling peroxisome proliferation-activated receptor, the

Best Available Copy



## (57) 要約:

一般式 (I)



(式中の記号は明細書に記載の通り) で示される化合物およびその塩、およびその化合物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤。

一般式 (I) の化合物は、ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体を制御する活性を有し、血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾患等の予防および／または治療剤、HDLコレステロール上昇剤、LDLコレステロールおよび／またはVLDLコレステロールの減少剤、糖尿病やシンドロームXのリスクファクター軽減剤として有用である。

## 明細書

## ジヒドロナフタレン誘導体化合物およびその化合物を有効成分とする薬剤

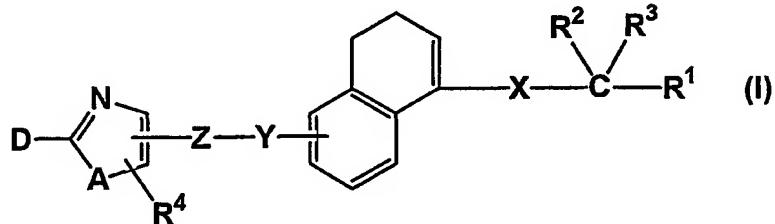
## 5 技術分野

本発明は、ジヒドロナフタレン誘導体化合物に関する。

さらに詳しく言えば、本発明は

(1) 一般式 (I)

10



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるジヒドロナフタレン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩、

(2) それらの製造方法、および

15 (3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

## 背景技術

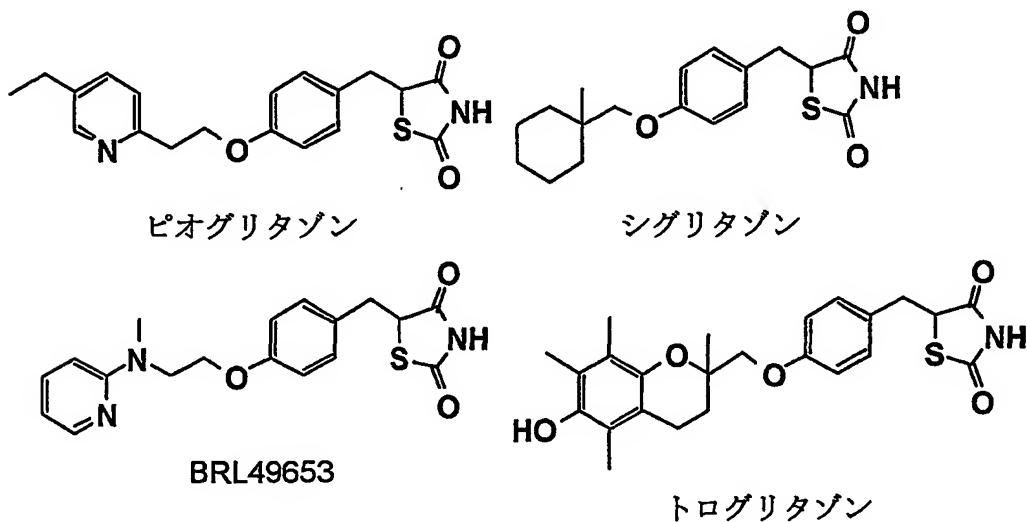
最近、脂肪細胞分化マーカー遺伝子の発現誘導にかかる転写因子の研究において、核内受容体であるペルオキシソーム増殖活性化受容体 (Peroxisome Proliferator Activated Receptor ; 以下、PPARと略記する) が注目されている。PPARは、さまざまな動物種からcDNAがクローニングされ、複数のアイソフォーム遺伝子が見い出され、哺乳類では $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\gamma$ の3種類が知られている (J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994) ; Gene Expression., 4, 281 (1995) ; Biochem Biophys. Res.

Commun., 224, 431(1996) ; Mol. Endocrinology., 6, 1634(1992) 参照)。

さらに、 $\gamma$ 型は主に脂肪組織、免疫細胞、副腎、脾臓、小腸で、 $\alpha$ 型は主に脂肪組織、肝臓、網膜で発現し、 $\delta$ 型は主に組織特異性が見られず普遍的に発現していることが知られている (Endocrinology., 137, 354(1996) 参照)。

5 ところで、以下に示したチアゾリジン誘導体は、インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) に対する治療薬として知られており、糖尿病患者の高血糖を是正するために用いられる血糖降下剤である。また、高インスリン血症の是正または改善、耐糖能の改善、また血清脂質の低下に効果を示し、インスリン抵抗性改善薬としてきわめて有望であると考えられている化合物である。

10



また、これらのチアゾリジン誘導体の細胞内標的蛋白質の一つが PPAR $\gamma$ 受容体であり、PPAR $\gamma$ の転写活性を増大させることができることが判明している  
15 (Endocrinology., 137, 4189(1996) ; Cell., 83, 803(1995) ; Cell., 83, 813(1995) ; J. Biol. Chem., 270, 12953(1995) 参照)。従って、PPAR $\gamma$ の転写活性を増大させる PPAR $\gamma$ 活性化剤 (アゴニスト) は、血糖降下剤および／または脂質低下剤として有望であると考えられる。また、PPA  
R $\gamma$ アゴニストは PPAR $\gamma$ 蛋白自身の発現を亢進することが知られている

(*Genes & Development.*, 10, 974(1996)) ことから、PPAR $\gamma$ を活性化するのみならず PPAR $\gamma$ 蛋白自身の発現を増加させる薬剤も臨床的に有用と考えられる。

核内受容体PPAR $\gamma$ は脂肪細胞分化に関わっており (*J. Biol. Chem.*, 272, 5 5637(1997) および *Cell.*, 83, 803(1995) 参照)、これを活性化できるチアゾリジン誘導体は脂肪細胞分化を促進することが知られている。最近、ヒトにおいて、チアゾリジン誘導体が体脂肪を増生させ、体重増加、肥満を惹起するとの報告がなされた (*Lancet.*, 349, 952(1997) 参照)。従って、PPAR $\gamma$ 活性を抑制する拮抗剤(アンタゴニスト)や PPAR $\gamma$ 蛋白自身の発現を減少したりできる薬剤も臨床的に有用であると考えられる。ところで、*Science.*, 10 274, 2100(1996)には、PPAR $\gamma$ をリン酸化することによってその活性を抑制できる化合物が紹介されており、そのことから PPAR $\gamma$ 蛋白には結合しないものの、その活性を抑制する薬剤もまた臨床的に有用であると考えられる。

15 これらのことから PPAR $\gamma$ 受容体の活性化剤(アゴニスト)、また蛋白自身の発現を増加できる PPAR $\gamma$ 蛋白発現制御剤は血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症等の予防および/または治療剤として有用であることが期待される。

20 一方、PPAR $\gamma$ 受容体の転写活性を抑制するアンタゴニスト、あるいは蛋白自身の発現を抑制できる PPAR $\gamma$ 蛋白発現制御剤は、血糖降下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、過食症等の予防および/または治療剤として有用であることが期待される。

25 また、以下に示すフィブレート系化合物、例えば、クロフィブレートは脂質低下剤として知られているが、



フィブレート系化合物の細胞内標的蛋白質の一つが P P A R  $\alpha$  受容体である

5 ことも判明している (Nature., 347, 645 (1990) ; J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994) ; Biochemistry., 32, 5598 (1993) 参照)。これらのことから、フィブレート系化合物が活性化しうる P P A R  $\alpha$  受容体の制御剤は、脂質低下作用を有していると考えられ、高脂血症等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。

10 これ以外にも、P P A R  $\alpha$  が関与する生物活性として、最近、WO 973 6579号明細書に抗肥満作用を有していることが報告された。また、J. Lipid Res., 39, 17 (1998) には P P A R  $\alpha$  受容体の活性化によって高密度リボ蛋白 (HDL) コレステロール上昇作用、そして、低密度リボ蛋白 (LDL) コレステロールや超低密度リボ蛋白 (VLDL) コレステロール、さらにはトリグリセドの低下作用を有していることが報告されている。Diabetes., 46, 348 (1997) にはフィブレート系化合物の一つ、ベザフィブレートによって血中脂肪酸組成や高血圧の改善、インスリン抵抗性の改善が認められたと報告されている。従って P P A R  $\alpha$  受容体を活性化するアゴニストや P P A R  $\alpha$  蛋白自身の発現を亢進する P P A R  $\alpha$  制御剤は脂質低下剤、高脂血症治療薬として有用であるばかりでなく、HDLコレステロール上昇作用、LDLコレ

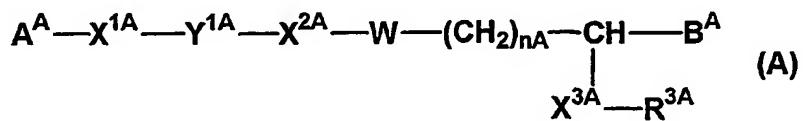
15 ステロールおよび／またはVLDLコレステロールの減少作用、そして動脈硬化進展抑制やその治療、また肥満抑制効果が期待され、血糖降下剤として糖尿病の治療や予防、高血圧の改善、シンドロームXのリスクファクター軽減や虚血性心疾患の発症予防にも有望であると考えられる。

20

一方、PPAR $\delta$ 受容体を有意に活性化したリガンドやPPAR $\delta$ 受容体が関与する生物活性の報告は少ない。

PPAR $\delta$ は、ときにPPAR $\beta$ 、あるいはヒトの場合にはNUC1とも称されている。これまでにPPAR $\delta$ の生物活性として、WO 960143  
5号明細書にはhNUC1B(ヒトNUC1と1アミノ酸異なるPPARサブタイプ)がヒトPPAR $\alpha$ や甲状腺ホルモンレセプターの転写活性を抑制できることが示されている。また、最近、PPAR $\delta$ 蛋白質に高い親和性を有し、PPAR $\delta$ を有意に活性化する化合物(アゴニスト)が見出され(WO 97  
28149号明細書)、さらにそれらの化合物がHDL(高密度リポ蛋白)  
10レステロール上昇作用を有していることが報告された。従って、PPAR $\delta$ を活性化できるアゴニストには、HDLコレステロール上昇作用、それによる動脈硬化進展抑制やその治療、脂質低下剤や血糖降下剤としての応用が期待され、さらには高脂血症の治療、血糖降下剤、糖尿病の治療やシンドロームXのリスクファクターの軽減や虚血性心疾患の発症予防にも有用であると  
15考えられる。

例えれば、WO 9828254号明細書には、一般式(A)

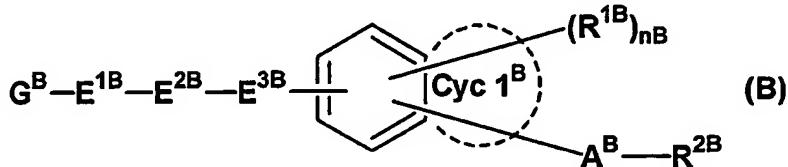


20 (式中、A<sup>A</sup>は置換基を有していてもよいアリール基または複素環基を表わし、X<sup>1A</sup>は結合手、酸素原子等を表わし、Y<sup>1A</sup>は置換基を有していてもよい炭素数1~8のアルキレン鎖を表わし、X<sup>2A</sup>は結合手、酸素原子等を表わし、Wは置換基を有していてもよいナフタレン環等を表わし、B<sup>A</sup>はカルボキシル基等を表わし、X<sup>3A</sup>は酸素原子等を表わし、R<sup>3A</sup>は置換基を有していてもよい炭素数1~8のアルキル基等を表わし、nAは1~4の整数を表わす。)で示  
25

される化合物またはその塩が血糖降下作用および資質低下作用を有することが記載されている（式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。）。

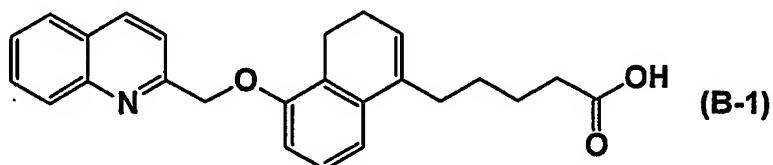
WO 9911255号明細書には、一般式（B）

5



（式中、 $\text{R}^{1\text{B}}$ はC 1～8アルキル基等を表わし、 $\text{R}^{2\text{B}}$ は $-\text{COOR}^{3\text{B}}$ 基（基中、 $\text{R}^{3\text{B}}$ は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。）を表わし、 $\text{A}^{\text{B}}$ はC 1～8アルキレン基等を表わし、 $\text{G}^{\text{B}}$ は炭素環基、またはヘテロ環基を表わし（前記炭素環基およびヘテロ環基はC 1～8アルキル基等で置換されてよい。）、 $\text{E}^{1\text{B}}$ はC 1～8アルキレン基等を表わし、 $\text{E}^{2\text{B}}$ は $-\text{O}-$ 基等を表わし、 $\text{E}^{3\text{B}}$ は単結合等を表わし、 $\text{Cyc } 1^{\text{B}}$ は飽和、一部飽和または不飽和の炭素環等を表わす。）で示される化合物、またはそれらの塩がペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体制御作用を有することが記載されている（式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。）。

また、該明細書の実施例3（35）には、式（B-1）で示される化合物が記載されている。



20

### 発明の開示

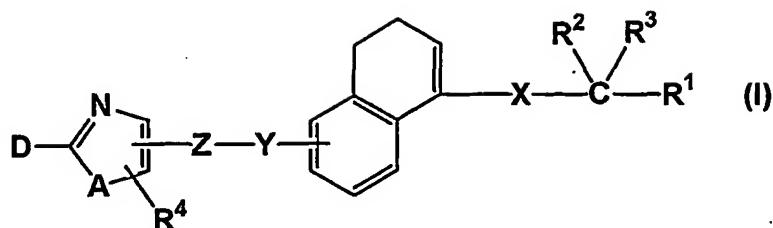
本発明者らは、PPARの制御作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式（I）で示される本発明化合物が目的を達すること

を見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) 一般式 (I)

5



(式中、

Xは(1)単結合、または(2)C 1～4アルキレン基を表わし、

Yは(1)－O－基、または(2)－S－基を表わし、

10 ZはC 1～4アルキレン基を表わし、

Aは(1)－O－基、または(2)－S－基を表わし、

R<sup>1</sup>は(1)COOR<sup>5</sup>基、(2)CONH<sub>2</sub>基、(3)CONHOH基、(4)CH<sub>2</sub>OH基、(5)CHO基、(6)1H-テトラゾール-5-イル基、または(7)3, 5-ジオキソイソオキサゾリン-4-イル基を表わし、

15 R<sup>5</sup>は(1)水素原子、または(2)C 1～8アルキル基を表わし、

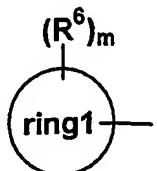
R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、

(3)C 1～8アルコキシ基、または(4)フェニル基で置換されたC 1～8アルコキシ基を表わし、

R<sup>4</sup>は(1)水素原子、または(2)C 1～8アルキル基を表わし、

20 DはD<sup>1</sup>、D<sup>2</sup>、またはD<sup>3</sup>を表わし、

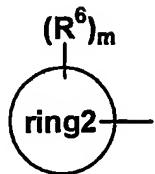
D<sup>1</sup>は



を表わし、

ring1は一部または全部が飽和されていてもよいC 3～10の単環または二環式炭素環アリールを表わし、

5 D<sup>2</sup>は



を表わし、

10 ring2は酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～10員の単環または二環式ヘテロ環アリールを表わし、

D<sup>3</sup>はC 1～8アルキル基を表わし、

$R^6$ は(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)ニトロ基、(4)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基、

15 (5)ハロゲン原子、(6)C 1～8アルコキシ基、(7)C 1～8アルキルチオ基、  
(8)CF<sub>3</sub>基、(9)CF<sub>3</sub>O基、(10)一部または全部が飽和されていてもよいC  
3～10の単環または二環式炭素環アリール、または(11)酸素原子、窒素原  
子または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または  
全部が飽和されていてもよい3～10員の単環または二環式ヘテロ環アリー

20 ルを表わし、

$R^7$ および $R^8$ は、それぞれ独立して(1)水素原子、または(2)C 1～アルキル  
基を表わし、

$m$ は1～3を表わす。)

で示されるジヒドロナフタレン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩、

- (2) それらの製造方法、および
- (3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

#### 発明の詳細な説明

5 本明細書中、C 1～8 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 1～4 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびこれらの異性体である。

10 本明細書中、C 1～5 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 1～2 アルキレン基とはメチレン、エチレン基およびそれらの異性体である。

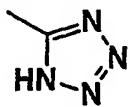
15 本明細書中、C 1～3 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 2～3 アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン基およびこれらの異性体である。

20 本明細書中、C 1～8 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびそれらの異性体である。

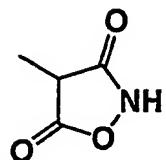
本明細書中、ハロゲン原子とは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素原子を意味する。

本明細書中、1 H-テトラゾール-5-イル基とは、



を意味する。

本明細書中、3, 5-ジオキソイソオキサゾリジン-4-イル基とは、



5

を意味する。

本明細書中、ring 1 および R<sup>6</sup> によって表わされる、一部または全部が飽和されていてもよい C 3～10 の単環または二環式炭素環アリールとしては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロヘキサン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロプロパン、シクロブテン、シクロヘキセン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクトエン、シクロペニタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、アズレン、パーキドロアズレン、パーキドロペンタレン、インデン、パーキドロインデン、インダン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーキドロナフタレン等が挙げられる。

本明細書中、ring 2 および R<sup>6</sup> によって表わされる、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 3～10 員の単環または二環式ヘテロ環アリールのうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む、3～10 員の単環または二環式ヘテロ環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チイン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾ

ール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チ  
アジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、イ  
ンドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラ  
ン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダ  
5 ソール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、ブテ  
リジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオ  
キサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾフ  
ラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリニアゾール等が挙げられる。

また、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～4個のヘテ  
10 ロ原子を含む、一部または全部飽和された3～10員の単環または二環式ヘ  
テロ環アリールとしては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、  
イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾ  
リン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テ  
トラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジ  
15 ン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒド  
ロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロ  
ピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼビ  
ン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、  
オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロ  
20 ピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセビ  
ン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テ  
トラヒドロチオフェン、ジヒドロチイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒド  
ロチイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエ  
ビン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾ  
25 ル（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキ  
サゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾ

ール (チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール (イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール (オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、  
5 テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール (チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、  
テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、  
10 ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソイ  
ンドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソ  
ベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、  
15 パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロ  
イソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、  
ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロ  
イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒ  
ドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒド  
20 ロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジ  
ヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、  
ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジ  
ヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベン  
ズオキサチアン、ジヒドロベンズオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピ  
25 ラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサ  
ゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒド

ロベンゾイミダゾール、パーキドロベンゾイミダゾール、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン等が挙げられる。

本発明において、PPAR制御剤とは、 $\text{PPAR}\alpha$ 型、 $\gamma$ 型、 $\delta$ 型、 $\alpha$ および $\gamma$ 型、 $\alpha$ および $\delta$ 型、 $\gamma$ および $\delta$ 型、 $\alpha$ 、 $\gamma$ および $\delta$ 型制御剤のすべてを包含する。また、本発明の好ましい制御様式は、 $\text{PPAR}\alpha$ 型制御剤、 $\text{PPAR}\gamma$ 型制御剤、 $\text{PPAR}\delta$ 型制御剤、 $\text{PPAR}\alpha$ および $\gamma$ 型制御剤、 $\text{PPAR}\alpha$ および $\delta$ 型制御剤であり、特に好ましくは、 $\text{PPAR}\alpha$ および $\gamma$ 型制御剤である。

10 また、本発明のPPAR制御剤には、PPARアゴニストおよびPPARアンタゴニストも含まれる。好ましくは、PPARアゴニストであり、より好ましくは $\text{PPAR}\alpha$ 型アゴニスト、 $\text{PPAR}\gamma$ 型アゴニスト、 $\text{PPAR}\delta$ 型アゴニスト、 $\text{PPAR}\alpha$ および $\gamma$ 型アゴニスト、 $\text{PPAR}\alpha$ および $\delta$ 型アゴニストであり、特に好ましくは、 $\text{PPAR}\alpha$ および $\gamma$ 型アゴニストである。

15 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体  
20 （D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

は紙面の向こう側（すなわち $\alpha$ -配置）に結合していることを表わし、



5 は紙面の手前側（すなわち $\beta$ -配置）に結合していることを表わし、



は $\alpha$ -配置、 $\beta$ -配置またはそれらの混合物であることを表わす。

10 本発明化合物は、公知の方法で非毒性塩に変換される。

非毒性塩は薬学的に許容され、水溶性のものが好ましい。

本発明化合物の非毒性塩としては、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロヘンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸

15 塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等）が挙げられる。

20 25 本発明には一般式（I）で示される本発明化合物の溶媒和物、および上記本発明化合物のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、

酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒（エタノール等）等の溶媒和物が挙げられる。

5 本明細書中、Xとして好ましくは、単結合、またはC1～4アルキレン基であり、特に好ましくはC1～4アルキレン基である。C1～4アルキレン基として好ましくは、メチレン（-CH<sub>2</sub>-）、エチレン（-（CH<sub>2</sub>）<sub>2</sub>-）、またはトリメチレン（-（CH<sub>2</sub>）<sub>3</sub>-）であり、特に好ましくはメチレン（-CH<sub>2</sub>-）である。

10 本明細書中、Yとして好ましくは、-O-基、または-S-基であり、特に好ましくは-O-基である。

本明細書中、Zとして好ましくは、メチレン（-CH<sub>2</sub>-）、またはエチレン（-（CH<sub>2</sub>）<sub>2</sub>-）であり、特に好ましくはエチレン（-（CH<sub>2</sub>）<sub>2</sub>-）である。

15 本明細書中、R<sup>1</sup>として好ましくは、COOR<sup>5</sup>基、CH<sub>2</sub>OH基、1H-テトラゾール-5-イル基であり、特に好ましくはCOOR<sup>5</sup>基である。

本明細書中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>として好ましくは、水素原子、C1～8アルキル基、またはC1～8アルコキシであり、特に好ましくは水素原子である。

本明細書中、R<sup>4</sup>として好ましくは、C1～8アルキル基であり、特に好ましくはメチル基である。

本明細書中、Dとして好ましくはD<sup>1</sup>またはD<sup>2</sup>であり、特に好ましくはD<sup>1</sup>である。

本明細書中、Aとして好ましくは-O-基、または-S-基であり、特に好ましくは-O-基である。

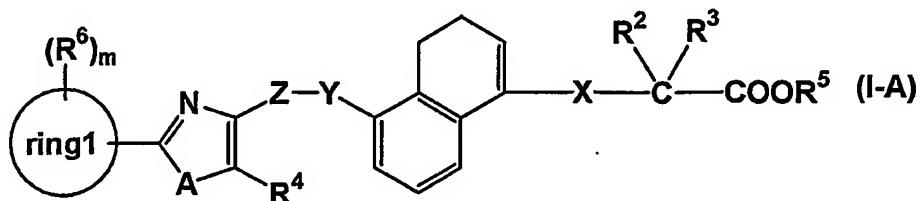
25 本明細書中、ring1として好ましくは、一部または全部飽和されていてもよいC3～7単環式炭素環アリールであり、特に好ましくはC3～7単

環式炭素環アリールであり、さらに好ましくはベンゼン環である。

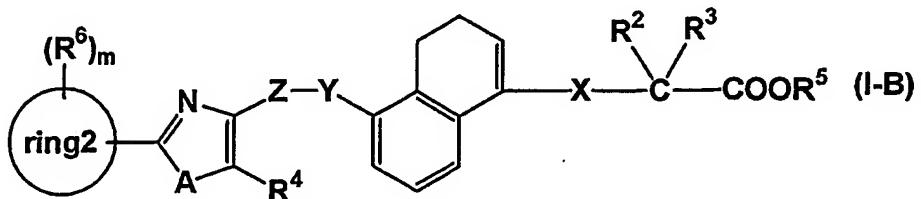
本明細書中、ring 2として好ましくは、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～10員の単環または二環式ヘテロ環アリールであり、

5 特に好ましくは酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～7員の単環式ヘテロ環アリールであり、特に好ましくは、ピリジン環、テトラヒドロピリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、チオモルホリン環、モルホリン環、ピラゾール環、ピラジン環、1, 3-ジオキサインダン環である。

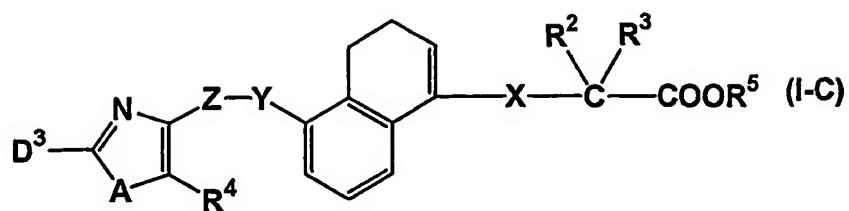
10 一般式(I)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式(I-A)



15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(I-B)



20 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、および一般式(I-C)

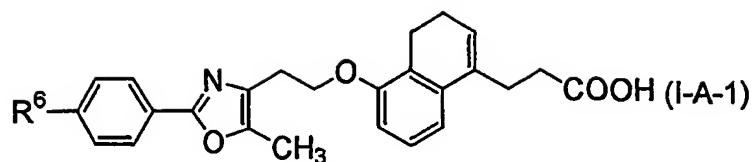


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物が挙げられる。

5 本発明の具体的な化合物としては、表1～表13で示される化合物、実施例の化合物およびそれらの非毒性塩が挙げられる。

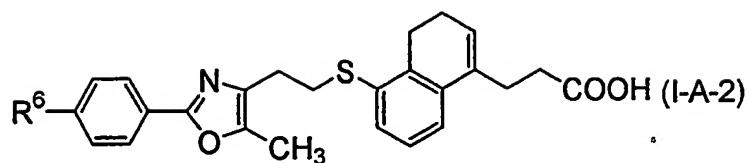
各表中、Meはメチル基を表わし、Etはエチル基を表わし、Prはプロピル基を表わし、i-Prはイソプロピル基を表わし、t-Buはターシャリブチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

表1



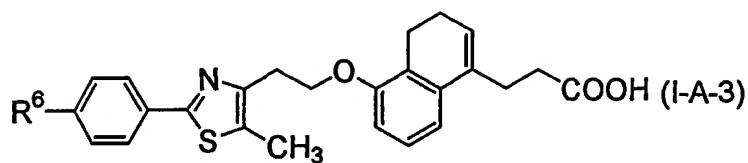
No	$\text{R}^6$	No	$\text{R}^6$
1	H	12	$\text{OCF}_3$
2	Me	13	$\text{CF}_3$
3	Pr	14	$\text{NO}_2$
4	i-Pr	15	$\text{NMe}_2$
5	t-Bu	16	$\text{OMe}$
6	Cl	17	$\text{SMe}$
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

表2

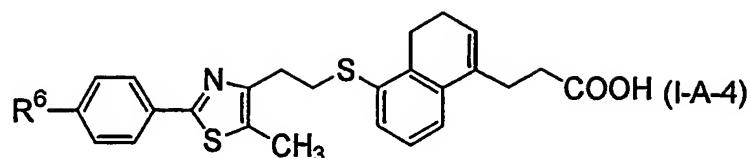


No	R <sup>6</sup>	No	R <sup>6</sup>
1	H	12	OCF <sub>3</sub>
2	Me	13	CF <sub>3</sub>
3	Pr	14	NO <sub>2</sub>
4	i-Pr	15	NMe <sub>2</sub>
5	t-Bu	16	OMe
6	Cl	17	SMe
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

表3

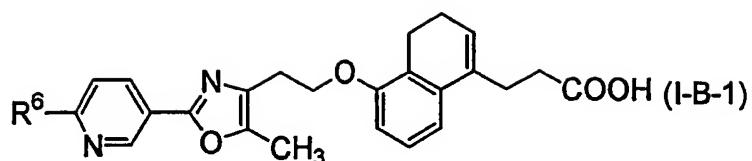


No	R <sup>6</sup>	No	R <sup>6</sup>
1	H	12	OCF <sub>3</sub>
2	Me	13	CF <sub>3</sub>
3	Pr	14	NO <sub>2</sub>
4	i-Pr	15	NMe <sub>2</sub>
5	t-Bu	16	OMe
6	Cl	17	SMe
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

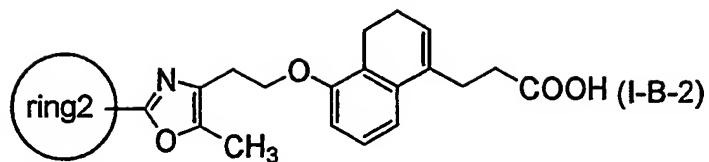
表4

No	R <sup>6</sup>	No	R <sup>6</sup>
1	H	12	OCF <sub>3</sub>
2	Me	13	CF <sub>3</sub>
3	Pr	14	NO <sub>2</sub>
4	i-Pr	15	NMe <sub>2</sub>
5	t-Bu	16	OMe
6	Cl	17	SMe
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

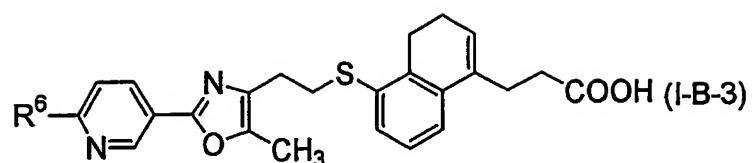
表5



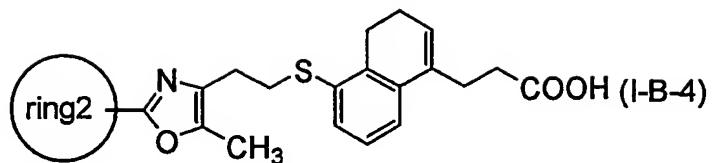
No	$\text{R}^6$	No	$\text{R}^6$
1	H	12	$\text{OCF}_3$
2	Me	13	$\text{CF}_3$
3	Pr	14	$\text{NO}_2$
4	i-Pr	15	$\text{NMe}_2$
5	t-Bu	16	$\text{OMe}$
6	Cl	17	$\text{SMe}$
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

表6

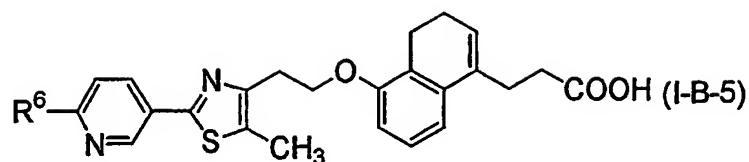
No	ring2	No	ring2
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

表7

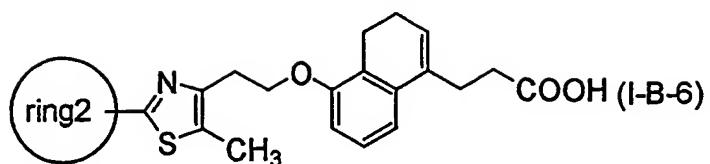
No	R <sup>6</sup>	No	R <sup>6</sup>
1.	H	12	OCF <sub>3</sub>
2	Me	13	CF <sub>3</sub>
3	Pr	14	NO <sub>2</sub>
4	i-Pr	15	NMe <sub>2</sub>
5	t-Bu	16	OMe
6	Cl	17	SMe
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

表8

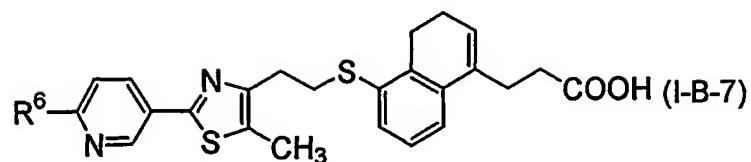
No	ring2	No	ring2
1	△-	7	S-
2	○-	8	Me-N-
3	○N-	9	Me-N-
4	○N-	10	Me-
5	○N-	11	O-
6	○N-	12	F-

表9

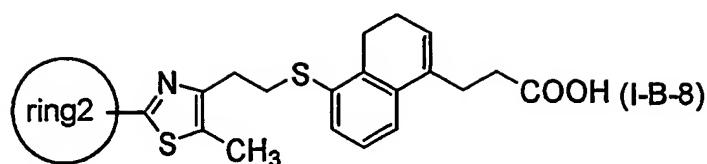
No	R <sup>6</sup>	No	R <sup>6</sup>
1	H	12	OCF <sub>3</sub>
2	Me	13	CF <sub>3</sub>
3	Pr	14	NO <sub>2</sub>
4	i-Pr	15	NMe <sub>2</sub>
5	t-Bu	16	OMe
6	Cl	17	SMe
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

表10

No	ring2	No	ring2
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

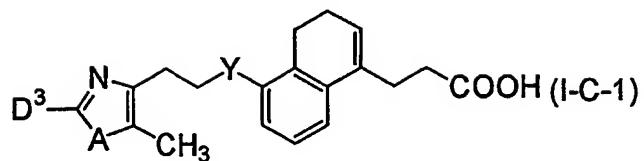
表1 1

No	$\text{R}^6$	No	$\text{R}^6$
1	H	12	$\text{OCF}_3$
2	Me	13	$\text{CF}_3$
3	Pr	14	$\text{NO}_2$
4	i-Pr	15	$\text{NMe}_2$
5	t-Bu	16	$\text{OMe}$
6	Cl	17	$\text{SMe}$
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

表12

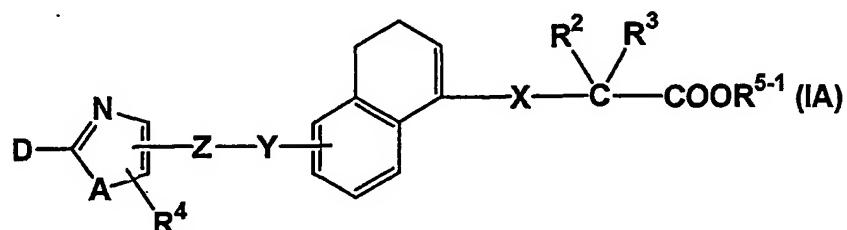
No	ring2	No	ring2
1	△-	7	S Cyclohexyl-N-
2	Cyclohexyl-	8	Me-N Cyclohexyl-N-
3	Cyclopentyl-N-	9	Me 2-Methyl-5-nitro-pyrazinyl-N-
4	Cyclohexyl-N-	10	Me 2-Methyl-pyrazinyl-N-
5	Cyclohexyl-N-	11	Oxazolyl-N-
6	Oxazolyl-N-	12	2,2,2-Trifluoro-1,3-dioxolyl-N-

表13



No.	D <sup>1</sup>	A	No.	D <sup>1</sup>	A	
1	Me	-O-	11	Me	-S-	-O-
2	Et	-O-	12	Et	-S-	-O-
3	Pr	-O-	13	Pr	-S-	-O-
4	i-Pr	-O-	14	i-Pr	-S-	-O-
5	t-Bu	-O-	15	t-Bu	-S-	-O-
6	Me	-O-	16	Me	-S-	-S-
7	Et	-O-	17	Et	-S-	-S-
8	Pr	-O-	18	Pr	-S-	-S-
9	i-Pr	-O-	19	i-Pr	-S-	-S-
10	t-Bu	-O-	20	t-Bu	-S-	-S-

(1) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、R<sup>1</sup>がCOOR<sup>5</sup>を表わし、かつR<sup>5</sup>がC 1～8アルキル基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA)

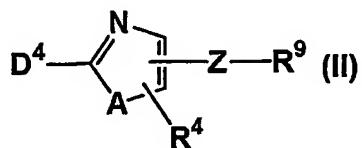


5

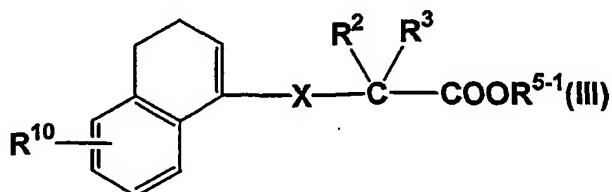
(式中、R<sup>5-1</sup>はC 1～8アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IA) で示される化合物は、一般式 (II)

10



(式中、R<sup>9</sup>は脱離基 (ハロゲン原子、メシリオキシ基、トリルオキシ基等) を表わし、D<sup>4</sup>はDと同じ意味を表わすが、D<sup>4</sup>によって表わされる基に含まれるアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (III)



20 (式中、R<sup>10</sup>はOH基またはSH基を表わし、その他の記号は前記と同じ意

味を表わす。)で示される化合物を反応させ、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒(テトロヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ペンタン、  
5 ヘキサン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ヘキサメチルホスファアミド(HMPA)等)中、塩基(水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、ヨウ化ナトリウム、炭酸セシウム等)の存在下、0~80°Cで行なわれる。

保護基の脱保護反応は以下の方法によって行なうことができる。

10 アミノ基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) 酸性条件下における脱保護反応、
- (2) 加水素分解による脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

15 (1) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等)中または有機溶媒の非存在下またはその水溶液中、有機酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等)、または無機酸(塩酸、硫酸等)もしくはこれらの混合物(臭化水素/酢酸等)中、0~1  
00°Cの温度で行なわれる。

20 (2) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒(エーテル系(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加

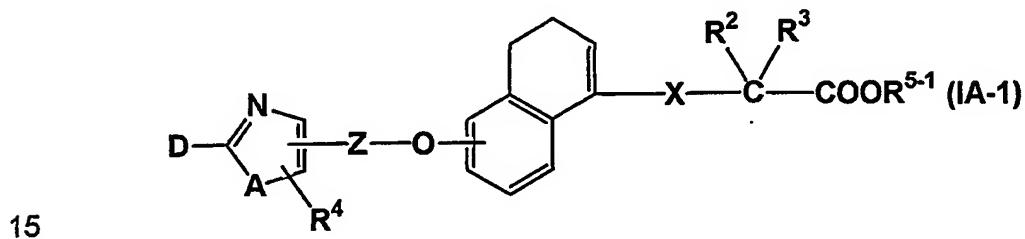
圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブロキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基等が挙げられる。  
5

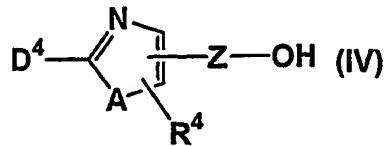
アミノ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd edition, Wiley, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

10 当業者には容易に理解できることはあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

また、一般式 (IA) で示される化合物のうち、Yが—O—基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA-1)

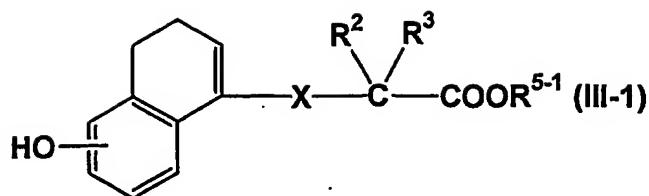


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (IV)



20

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (III-1)

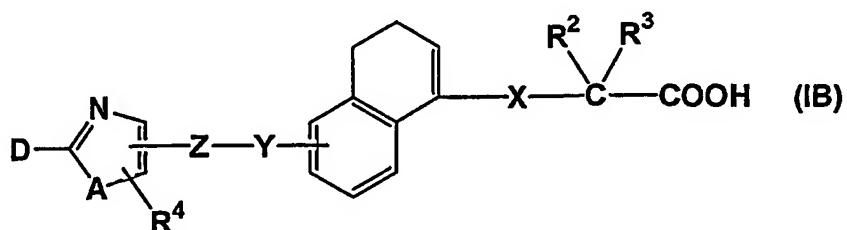


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させ、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造するこ  
ともできる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等）中、アゾ化合物（アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、  
1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン、1, 1' - アゾビス (N,  
N-ジメチルホルムアミド) 等）およびホスフィン化合物（トリフェニルホスフィン、トリプチルホスフィン、トリメチルホスフィン等）の存在下、相  
当するアルコール化合物と0～60°Cで反応させることにより行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

(2) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、R<sup>1</sup>がCOOHを表わす  
化合物、すなわち、一般式 (IB)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以  
下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IB) で示される化合物は、前記一般式 (IA) で示される化合物を  
加水分解反応に付すことにより製造することができる。

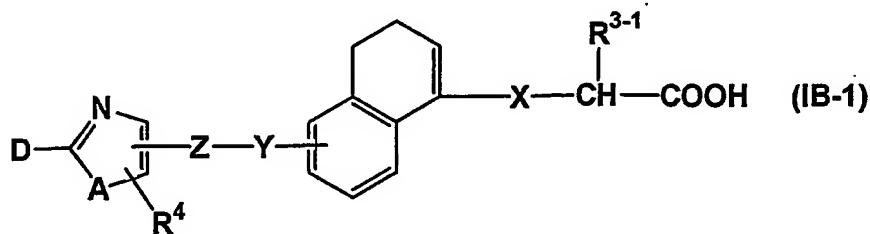
前記の加水分解反応は公知であり、例えば、

(1) 水と混和しうる有機溶媒 (THF、ジオキサン、エタノール、メタノール等) またはそれらの混合溶媒中、アルカリ (水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等) の水溶液を

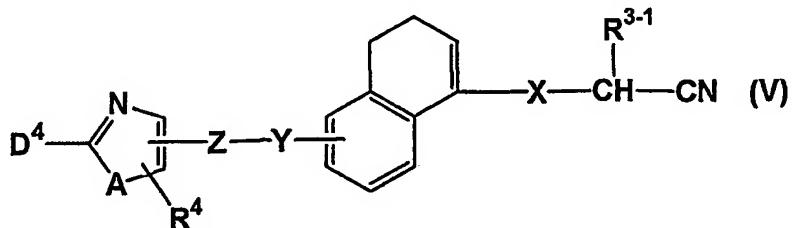
5 用いるか、

(2) アルカノール (メタノール、エタノール等) 中、上記のアルカリを用いて無水条件で行なわれる。これらの反応は通常、0～100°Cの温度で行なわれる。

また、一般式 (IB) で示される化合物のうち、R<sup>2</sup>が水素原子を表わし、  
10 かつR<sup>3</sup>がC1～8アルコキシ基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IB-1)



(式中、R<sup>3-1</sup>はC1～8アルコキシ基を表わし、その他の記号は前記と同じ  
15 意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (V)



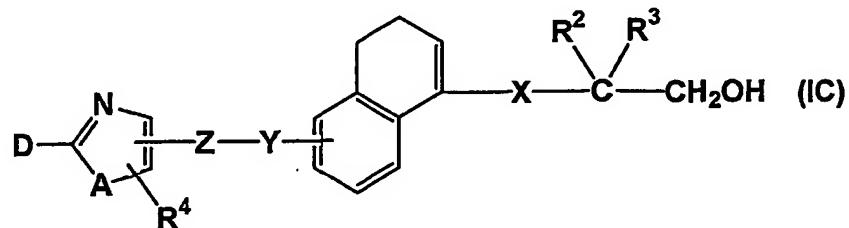
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を加水分解反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより  
20 製造することもできる。

この加水分解反応は公知であり、例えば、水と混和しうる有機溶媒 ((含水)

メタノール、(含水)エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン等)またはそれらの混合溶媒中、アルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)の水溶液存在下、室温～還流温度で反応させることにより行なわれる。

5 保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

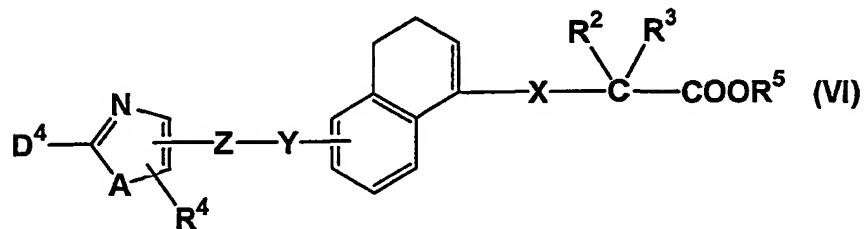
(3) 一般式(I)で示される化合物のうち、R<sup>1</sup>がCH<sub>2</sub>OH基を表わす化合物、すなわち、一般式(IC)



10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式(IC)で示される化合物は、一般式(VI)



15

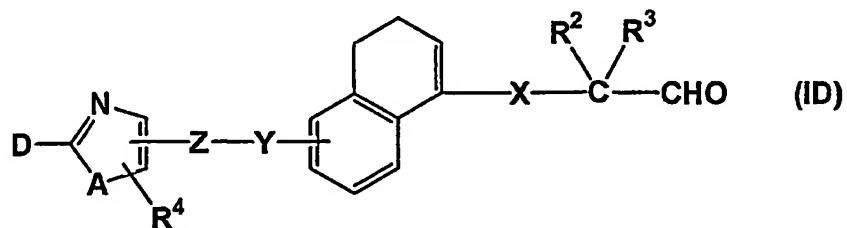
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を還元反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

20 この還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、塩化メチレン等)中、還元剤(水素化リチウム

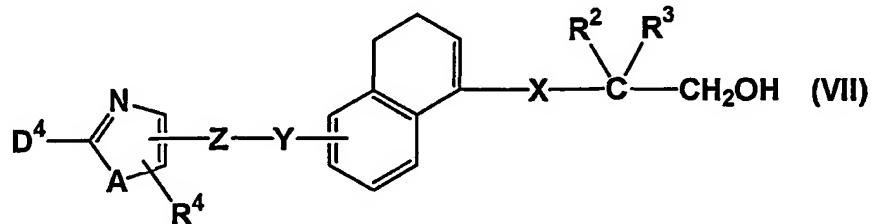
アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素リチウム等)を用いて-78~80°Cで反応させることにより行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

(4) 一般式 (I) で示される化合物のうち、R<sup>1</sup>がCHO基を表わす化合物、  
5 すなわち、一般式 (ID)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下  
10 に示す方法によって製造することができる。  
一般式 (ID) で示される化合物は、一般式 (VII)



15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酸化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この酸化反応は公知であり、例えば

(1) スワン酸化 (Swern oxidation) を用いる方法、  
20 (2) デスマーチン試薬 (Dess-Martin Reagent) を用いる方法、  
(3) テンポ試薬 (TEMPO oxidation) を用いる方法

等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) スワン酸化を用いる方法は、例えば、不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン等）中、オキザリルクロライドとジメチルスルホキシドを-7  
5 8°Cで反応させ、得られた溶液にアルコール化合物を反応させ、さらに三級  
アミン（トリエチルアミン等）と-78～20°Cで反応させることにより行  
なわれる。

(2) デスマーチン試薬を用いる方法は、例えば、不活性有機溶媒（クロ  
ロホルム、ジクロロメタン、等）中、デスマーチン試薬（1, 1, 1-ト  
10 リアセトキシ-1, 1-ジヒドロー-1, 2-ベンゾヨードキソール-3-(1  
H)-オン）の存在下、0～40°Cで反応させることにより行なわれる。

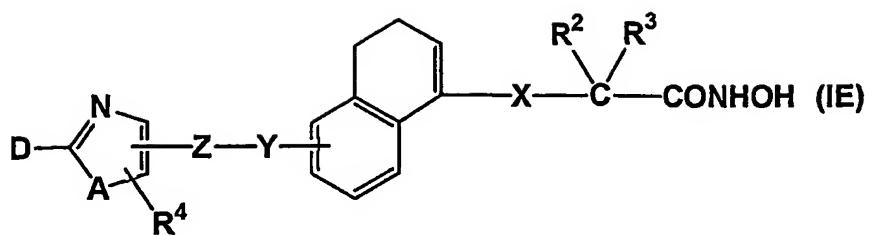
(3) テンポ試薬を用いる方法は、例えば、不活性有機溶媒（クロロホルム、  
塩化メチレン等）中、テンポ試薬（2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピ  
ペリジニルオキシ、フリーラジカル）の存在下、20～60°Cで反応させる  
15 ことにより行なわれる。

これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴ  
ン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

この酸化反応としては、上記した以外にも容易にかつ選択的にアルコール  
をケトンへ酸化できるものであれば特に限定されない。例えば、ジョーンズ  
20 酸化、PCCによる酸化、三酸化イオウ・ビリジン錯体を用いる酸化または  
「Comprehensive Organic Transformations」(Richard C. Larock, VCH  
Publishers, Inc., (1989) page 604-614)に記載されたものが用いられる。

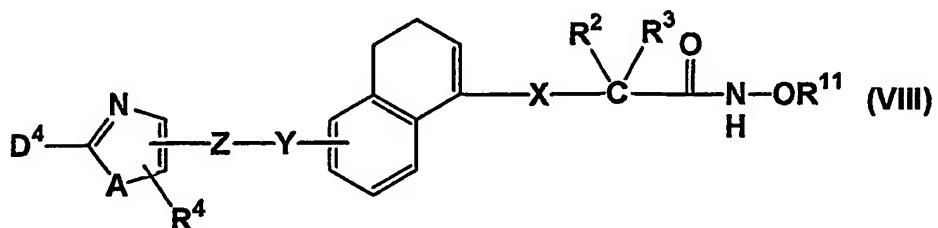
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

(5) 一般式(I)で示される化合物のうち、R<sup>1</sup>がCONHOH基を表わす  
25 化合物、すなわち、一般式(IE)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

5 一般式 (IE) で示される化合物は、一般式 (VIII)



(式中、R<sup>11</sup>はフェニル基またはC 1～8アルコキシ基で置換されたC 1～10 8アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を、R<sup>11</sup>基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

R<sup>11</sup>基の脱保護反応（酸性条件下での脱保護反応または加水素分解による脱保護反応）は公知であり、例えば以下に示す方法によって行なうことができる。

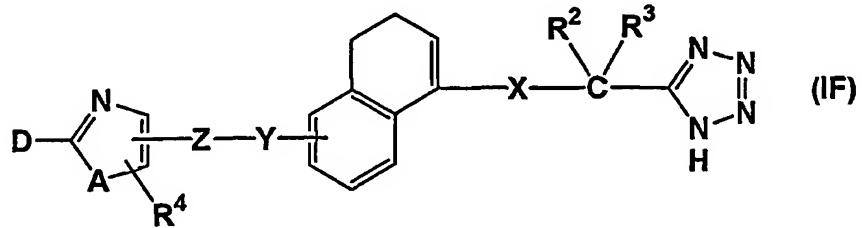
酸性条件下での脱保護反応は公知であり、例えば有機溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ヨウ化トリメチルシリル等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素酢酸等）中、0～100°Cの温度で行なわれる。

加水素分解による脱保護反応は公知であり、例えば不活性溶媒〔エーテル

系（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（例えば、メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（例えば、ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（例えば、アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（例えば、アセトニトリル等）、アミド系（例えば、ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等]中、水素化触媒（例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、パラジウム、水酸化パラジウム、二酸化白金、ニッケル、ラネニッケル等）の存在下、無機酸（例えば、塩酸、硫酸、次亜塩素酸、ホウ酸、テトラフルオロホウ酸等）または有機酸（例えば、酢酸、p-トルエンスルホン酸、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸等）の存在下または非存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。酸を用いる場合には、その塩を用いてもよい。

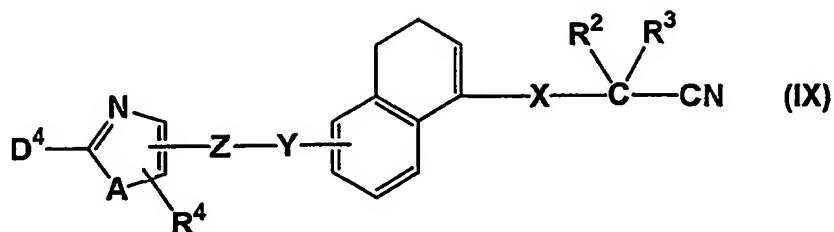
D<sup>4</sup>基中の保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

15 (6) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、R<sup>1</sup>が1H-テトラゾール-5-イル基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IF)



20 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IF) で示される化合物は、一般式 (IX)

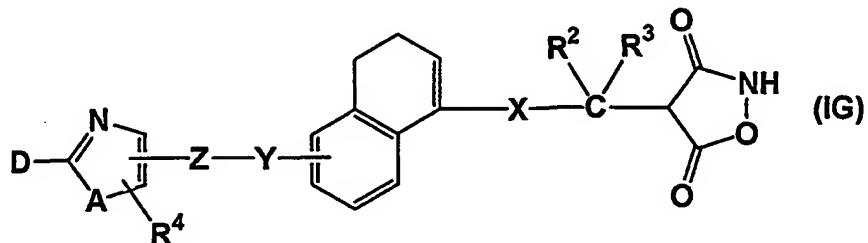


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、アジド試薬を反応させ、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（トルエン、ベンゼン等）中、アジド試薬（トリメチルチニンアジド、トリメチルシリルアジド、ナトリウムアジド等）を50°C～還流温度で反応させることにより行なわれる。

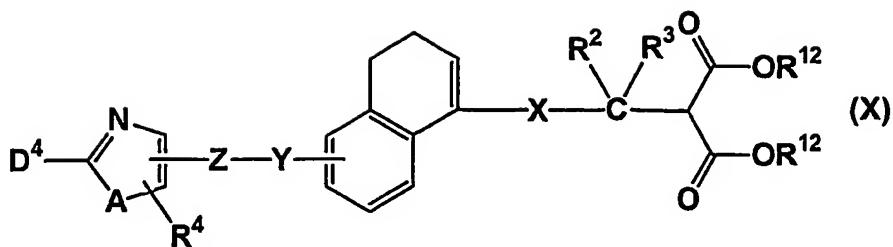
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

10 (7) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、R<sup>1</sup>が3, 5-ジオキソイソオキサゾリン-4-イル基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IG)



15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IG) で示される化合物は、一般式 (X)



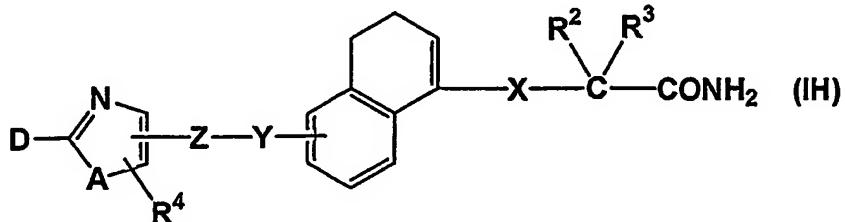
(式中、R<sup>12</sup>はC 1～8アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、ヒドロキシルアミンを反応させ、さらに

5 必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（メタノール、エタノール等）中、塩基（ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等）存在下、0℃～50℃でヒドロキシルアミンを反応させることにより行なわれる。

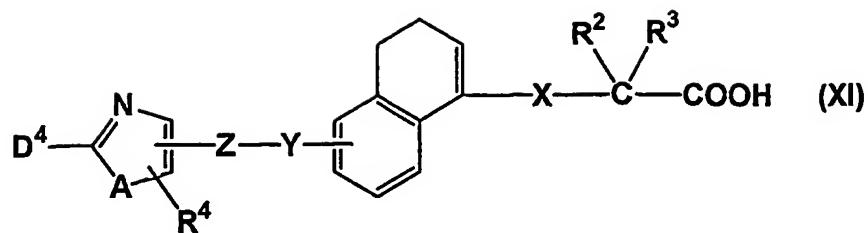
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

10 (8)一般式(I)で示される本発明化合物のうち、R<sup>1</sup>がCONH<sub>2</sub>基を表わす化合物、すなわち、一般式(IH)



15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式(IH)で示される化合物は、一般式(XI)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と  
アンモニアをアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応  
5 に付すことにより製造することができる。

アミド化反応は公知であり、例えば、  
(1) 酸ハライドを用いる方法、  
(2) 混合酸無水物を用いる方法、  
(3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。  
10 これら の方法を具体的に説明すると、  
(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と-20℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）  
15 の存在下、アミンと不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、0～40℃で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、酸ハライドと0～40℃の温度で反応させることにより行なうこともできる。  
20 (2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロラ

イド、トシリクロライド、メシリクロライド等)、または酸誘導体(クロロギ  
酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と、0～40℃で反応させ、得られた  
混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、  
テトラヒドロフラン等)中、アミンと0～40℃で反応させることにより行  
5 なわれる。

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒(ク  
ロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テ  
トラヒドロフラン等)中またはそれらの混合溶媒中、または無溶媒で、三級  
アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメ  
10 チルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下または非存在下、縮合  
剤(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-  
[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウム  
ヨウ素、メチル・3-メチル-2-フルオロピリジニウム・トシレート、メ  
15 タンスルホニルオキシベンゾトリアゾール、1-プロピルホスホン酸環状無  
水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA)等)を用い、  
1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBt)を用いるか用いないで、0  
～40℃で反応させることにより行なわれる。

これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴ  
20 ン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

一般式(II)および(IV)で示される化合物は、公知化合物であるか、ま  
たは公知の方法、または実施例記載の方法に準じて製造することができる。

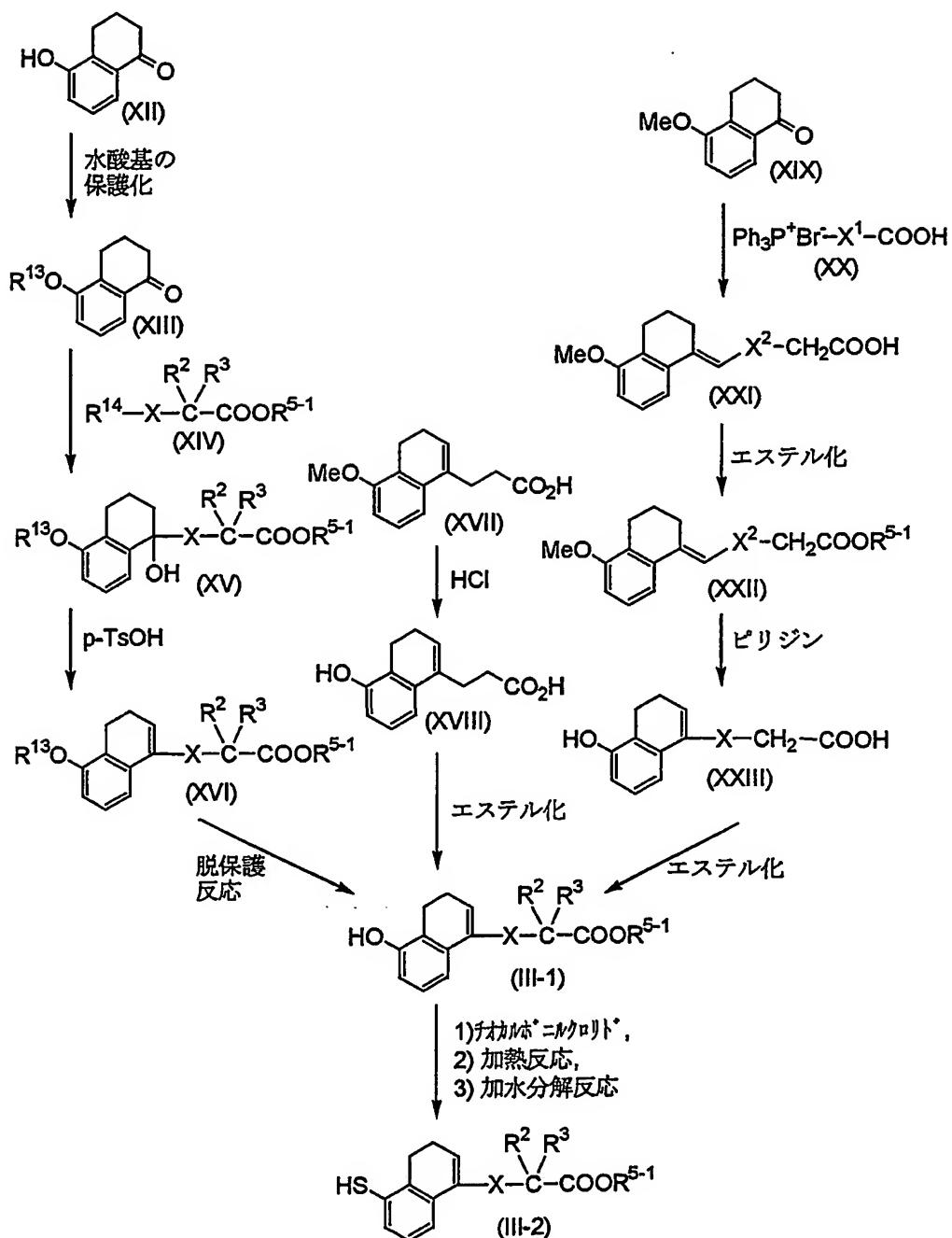
例えば、一般式(IV)で示される化合物のうち、2-(5-メチル-2-  
25 フェニルオキサゾール-4-イル)エタノールは、J. Med. Chem., 35,  
1853-1864(1992)記載の方法に従って製造することができる。

例えば、一般式 (IV) で示される化合物のうち、2-(5-メチル-2-(モルホリン-4-イル)オキサゾール-4-イル)エタノールは、J. Med. Chem., 41, 5037-5054(1998)記載の方法に従って製造することができる。

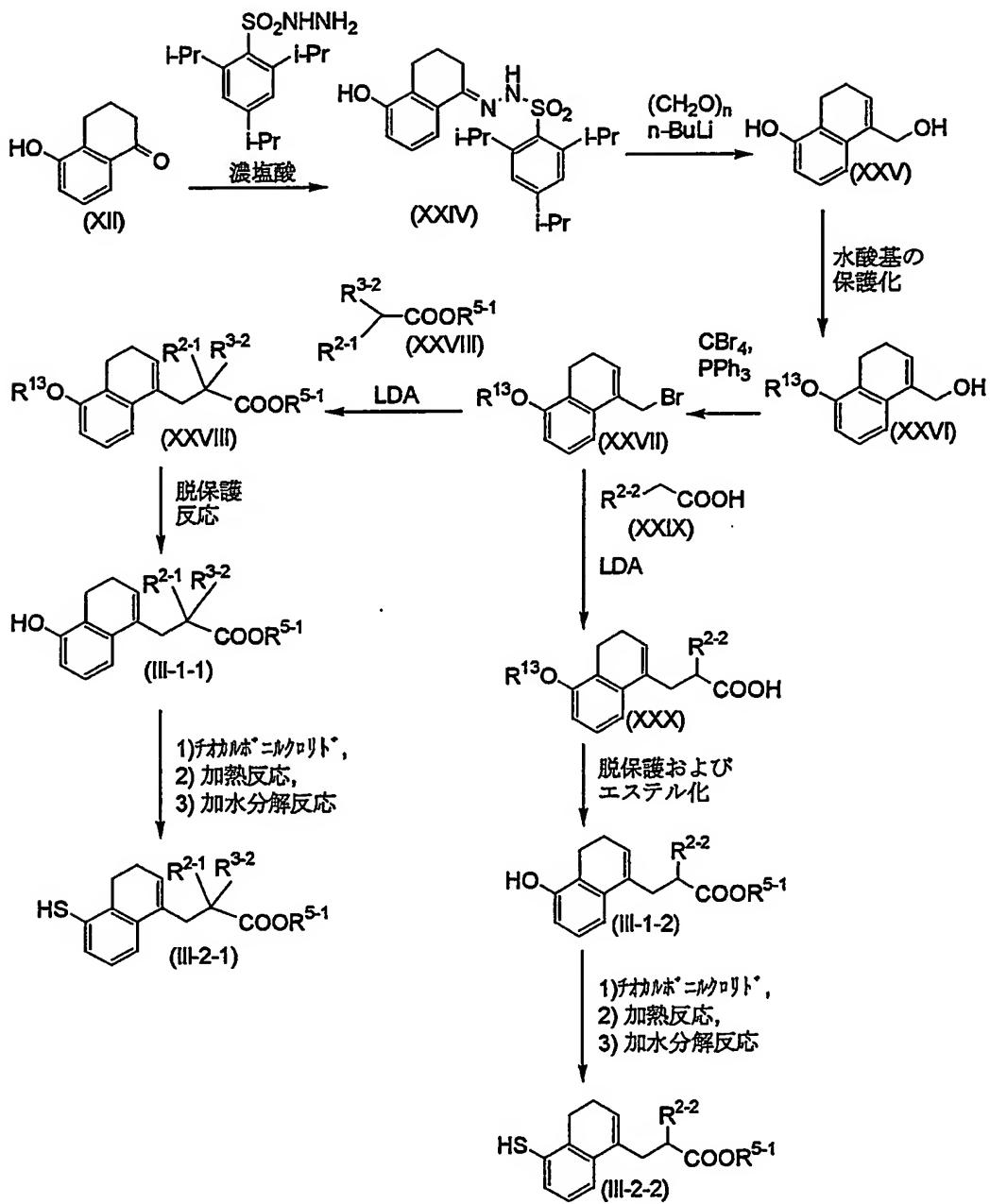
一般式 (II)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(VIII)、(IX) および (X)  
5 で示される化合物は、公知化合物であるか、または公知の方法、または実施例記載の方法に準じて製造することができる。

例えば、一般式 (II)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(VIII)、(IX) および (X) で示される化合物は反応工程式 1～10 で示される方法によって製造することができる。

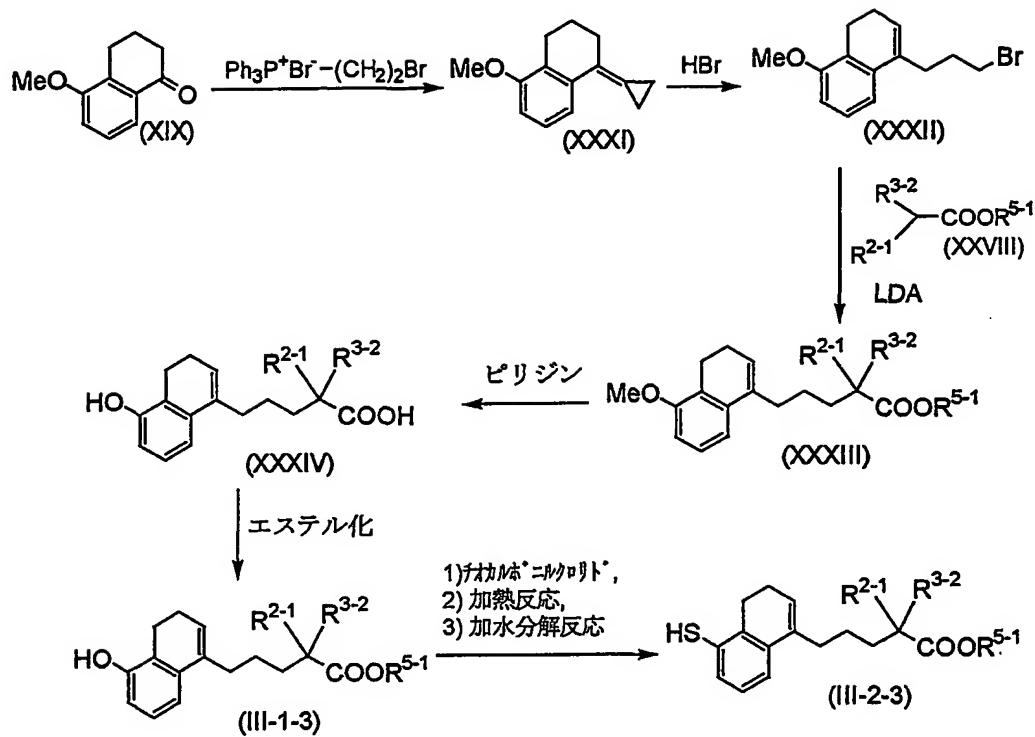
10 反応工程式中、R<sup>13</sup>は水酸基の保護基（メトキシメチル基、2-テトラヒドロピラニル基、t-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基、アセチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、ピバロイル基等）を表わし、R<sup>14</sup>はハログン原子を表わし、X<sup>1</sup>はC 1～5アルキレン基を表わし、X<sup>2</sup>はC 1～4アルキレン基を表わし、Meはメチル基を表わし、i-P  
15 rはイソプロピル基を表わし、(CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>はパラホルムアルデヒドを表わし、n-BuLiはノルマルブチルリチウムを表わし、Phはフェニル基を表わし、R<sup>2-1</sup>はC 1～8アルキル基を表わし、R<sup>3-2</sup>はC 1～8アルキル基を表わし、LDAはリチウムジイソプロピルアミドを表わし、R<sup>2-2</sup>はフェニル基で置換されたC 1～8アルコキシを表わし、p-TsOHはパラトシリ酸を表わし、TMS CNはシアノ化トリメチルシリルを表わし、Et是エチル基を表わし、Z<sup>1</sup>は単結合、またはC 1～3アルキレン基を表わし、Z<sup>2</sup>はC 1～2アルキレン基を表わし、R<sup>4-1</sup>はC 1～8アルキレン基を表わし、Z<sup>3</sup>はC 2～3アルキレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。  
20

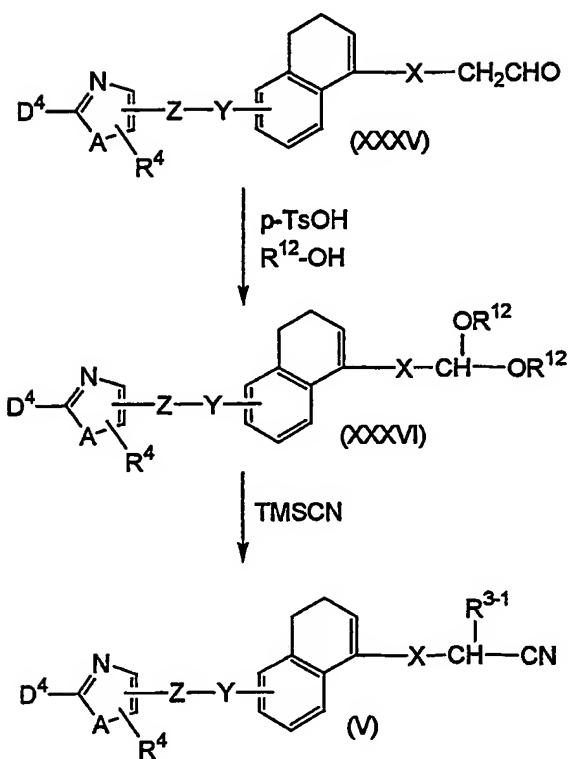
反応工程式1

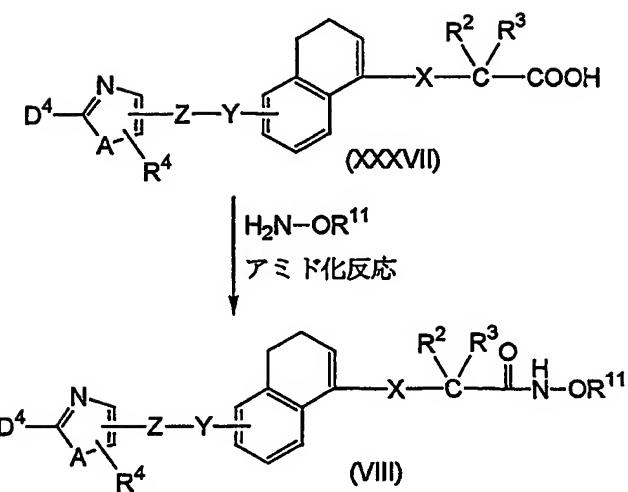
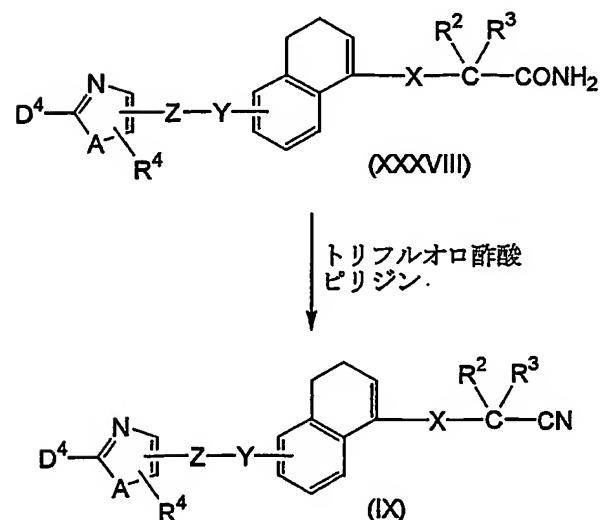
## 反応工程式 2

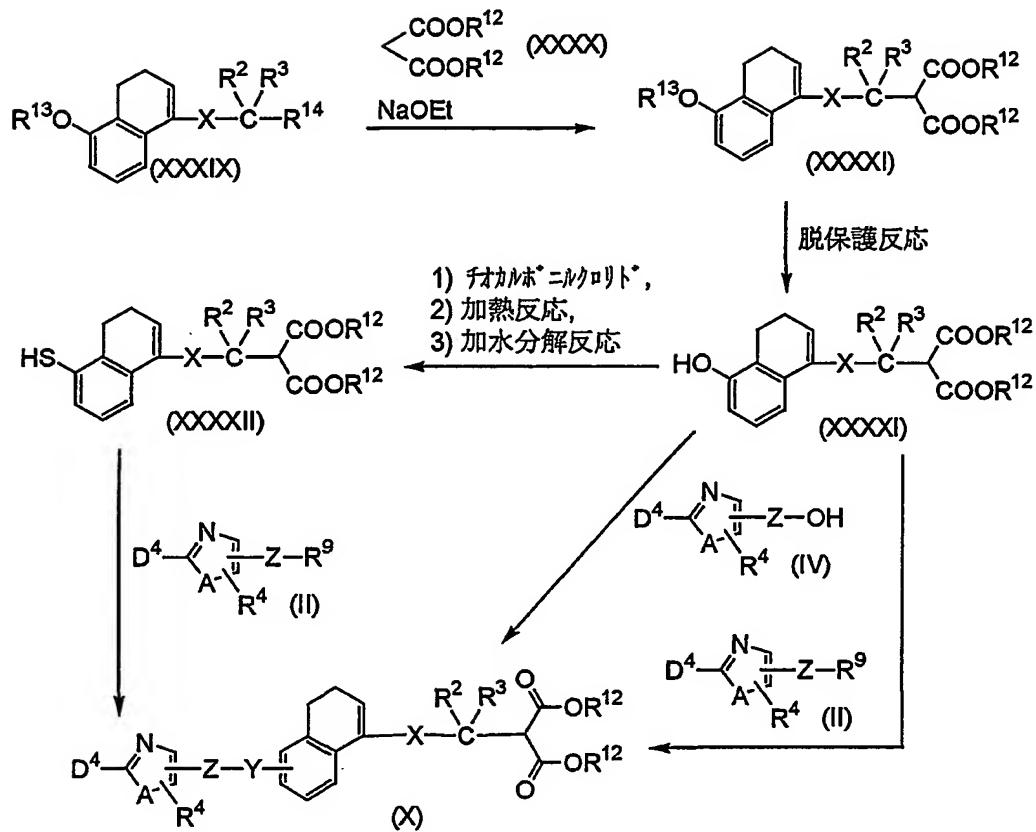


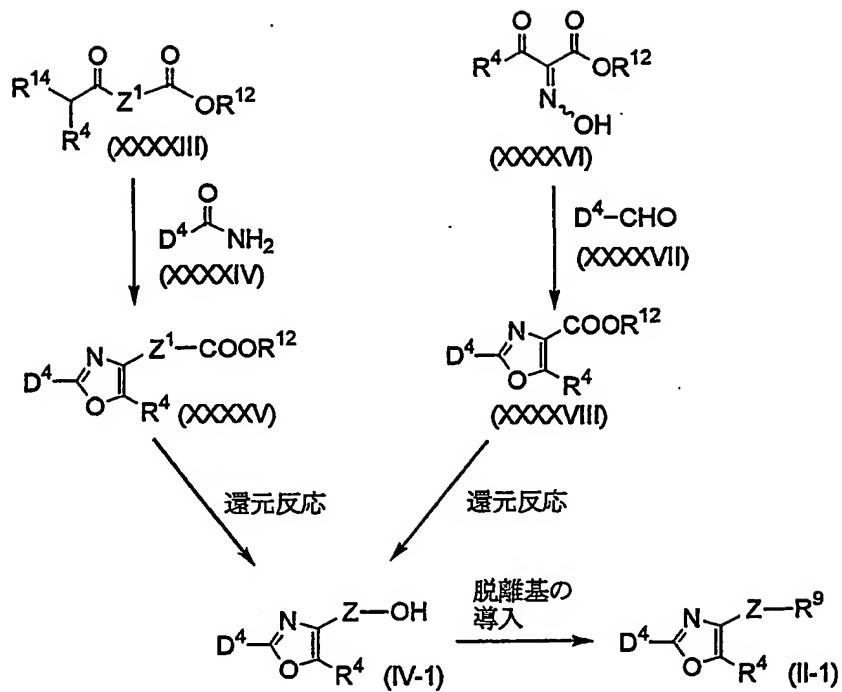
### 反应工程式 3

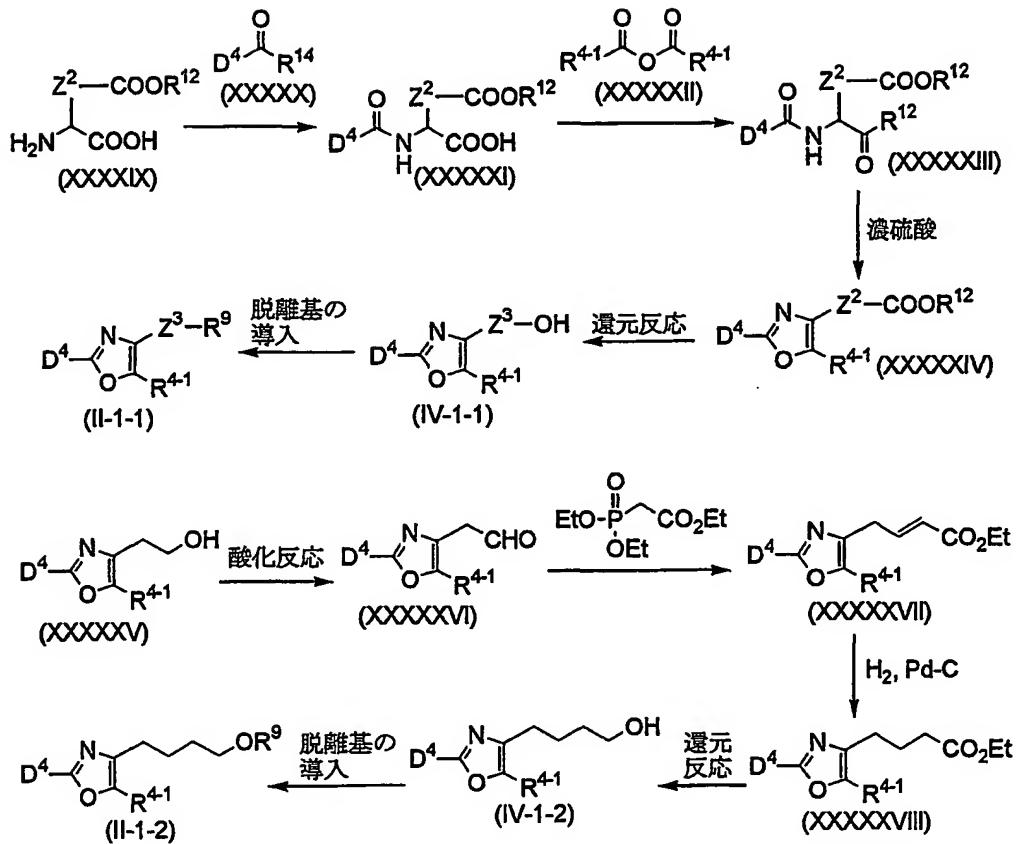


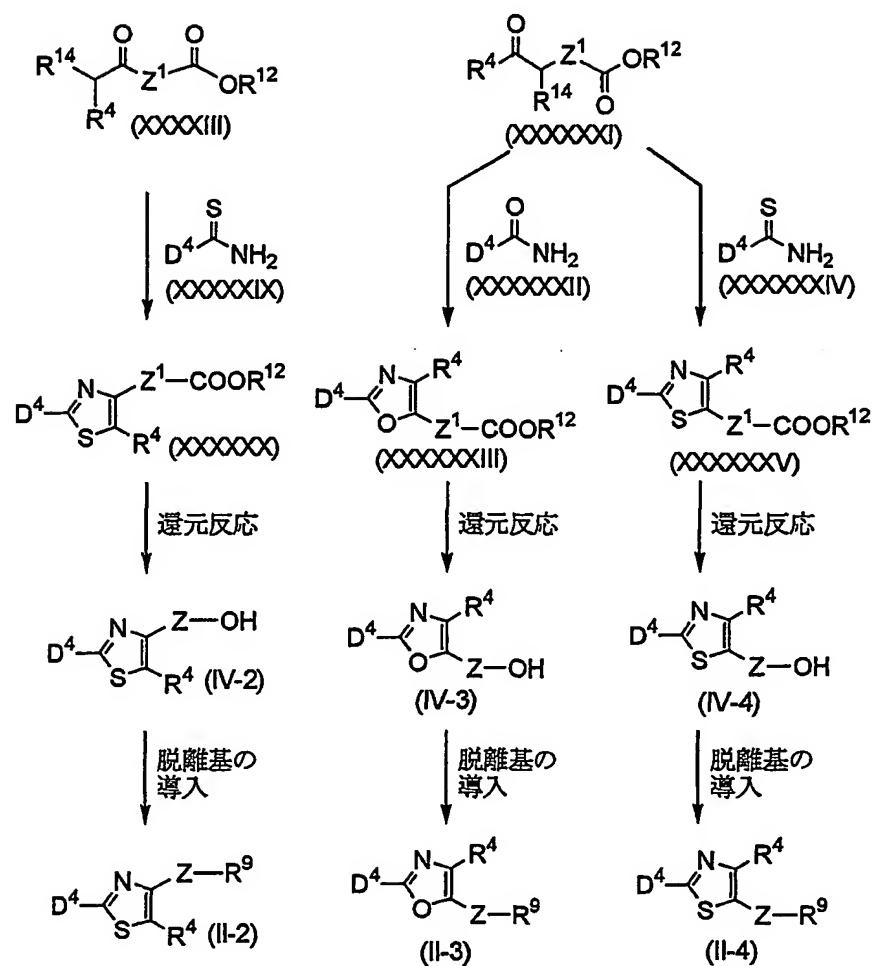
反应工程式4

反応工程式 5反応工程式 6

反応工程式 7

反応工程式 8

反応工程式 9

反応工程式 10

反応工程式中、出発原料として用いた一般式(XII)、(XIV)、(XVII)、(XIX)、(XX)、(XXVIII)、(XXXV)、(XXXVII)、(XXXVIII)、(XXXIX)、(XXXX)、(XXXXIII)、(XXXXIV)、(XXXXVI)、(XXXXVII)、(XXXXIX)、(XXXXX)、(XXXXXII)、(XXXXXIII)、(XXXXXI)、(XXXXXXII)および(XXXXXXIV)で示される化合物は公知であるか、

5 あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[薬理活性]

一般式(I)で示される本発明化合物が、PPAR制御活性を有することは以下の実験で証明された。

15 PPAR $\alpha$ アゴニスト活性およびPPAR $\gamma$ アゴニスト活性の測定

(1) ヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体を用いたルシフェラーゼアッセイの材料の調製

全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、また酵母ワン(One)－ハイブリッド、またはトゥー(Two)－ハイブリッドシステムで常法となっている手法を活用した。

チミジンキナーゼ(TK)プロモーター支配下のルシフェラーゼ遺伝子発現ベクターとして、PicaGene Basic Vector 2(商品名、東洋インキ社、カタログNo. 309-04821)からルシフェラーゼ構造遺伝子を切り出し、TKプロモーターをもつpTK $\beta$ (クロントック社、カタログNo. 6179-1)から、必要最小のプロモーター活性として、TKプロモーター(-105/+51)支配下のルシフェラーゼ遺伝子発現ベクターpTK-Luc.を作成した。T

Kプロモーター上流に、酵母の基本転写因子であるG a 1 4蛋白の応答配列、U A Sを4回繰り返したエンハンサー配列を挿入し、4 x U A S-T K-L u c. を構築し、レポーター遺伝子とした。以下に用いたエンハンサー配列(配列番号1)を示す。

5 配列番号1：G a 1 4蛋白応答配列を繰り返したエンハンサー配列

5'-T (CGACGGAGTACTGTCCTCCG) x 4 AGCT-3'

酵母G a 1 4蛋白のDNA結合領域のカルボキシル末端に、核内受容体ヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域を融合させた、キメラ受容体蛋白を発現するベクターを以下のように作成した。すなわち、ピカジーン・ベーシック・ベクター2 (PicaGene Basic Vector 2) (商品名、東洋インキ社、カタログNo. 309-04821) を基本発現ベクターとして、プロモーター・エンハンサー領域はそのままに、構造遺伝子をキメラ受容体蛋白のそれに交換した。

G a 1 4蛋白のDNA結合領域、1番目から147番目までのアミノ酸配列をコードするDNA下流に、ヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域をコードするDNAが、フレームが合うように融合して、PicaGene Basic Vector 2のプロモーター・エンハンサー領域下流に挿入した。この際、発現したキメラ蛋白が核内に局在すべく、ヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域のアミノ末端には、SV40 T-抗原(antigen)由来の核移行シグナル、AlaProLysLysLysArgLysValGly (配列番号2)を配し、一方、カルボキシ末端には発現蛋白質の検出用にエピトープタグシーケンスとして、インフルエンザのヘマグルチニンエピトープ、TyrProTyrAspValProAspTyrAla (配列番号3)と翻訳停止コドンを順に配するようなDNA配列とした。

ヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域として用いた構造遺伝子部分は、R. Mukherjeeら (J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994)

参照)、M. E. Green ら (Gene Expression., 4, 281(1995)参照)、A. Elbrecht ら (Biochem Biophys. Res. Commun., 224, 431(1996)参照またはA. Schmidt ら (Mol. Endocrinology., 6, 1634(1992)参照) に記載された、ヒトPPARの構造比較から、

5 ヒトPPAR $\alpha$ リガンド結合領域: Ser<sup>167</sup>—Tyr<sup>468</sup>

ヒトPPAR $\gamma$ リガンド結合領域: Ser<sup>176</sup>—Tyr<sup>478</sup>

(ヒトPPAR $\gamma$ 1受容体、ヒトPPAR $\gamma$ 2受容体ではSer<sup>204</sup>—Tyr<sup>506</sup>に相当し、全く同じ塩基配列である。)をコードするDNAを使用した。また、基本転写に対する影響をモニターすべく、PPARリガンド結合領域を欠失した

10 Gα14蛋白のDNA結合領域、1番目から147番目までのアミノ酸配列のみをコードするDNAを有する発現ベクターも併せて調整した。

(2) ヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体を用いたルシフェラーゼアッセイ

宿主細胞として用いたCV-1細胞は常法に従って培養した。すなわち、

ダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)に牛胎児血清(GIBCO BRL社、カタ

15 ログNo. 26140-061)を終濃度10%になるように添加し、さらに終濃度50 U/m1のペニシリングと50μg/m1の硫酸ストレプトマイシンを加えた培地にて、5%炭酸ガス中、37°Cで培養した。

レポーター遺伝子、Gα14-PPAR発現ベクターの両DNAを、宿主細胞内へ導入するトランスフェクションに際し、細胞を予め10cmディッシュ(dish)に2×10<sup>6</sup>cells播種しておき、血清を含まない培地で一回洗浄操作を施した後、同培地10m1を加えた。レポーター遺伝子10μg、Gα14-PPAR発現ベクター0.5μgとリポフェクトアミン(LipofectAMINE、商品名、GIBCO BRL社、カタログNo. 18324-012)50μlをよく混和し、上記培養ディッシュ(dish)に添加した。37°Cで培養を5~6時間続け、10m1の透析牛胎児血清(GIBCO BRL社、カタログNo. 26300-061)20%を含む培地を加えた。37°Cで一晩培養した後、細胞をトリプシン処理によって分

散させ、8000 cells/100 ml DMEM-10%透析血清/well の細胞密度で96穴プレートに再播種し、数時間培養し細胞が付着したとき、検定濃度の2倍濃度を含む本発明化合物のDMEM-10%透析血清溶液100μlを添加した。37℃で42時間培養し、細胞を溶解させ、常法に従ってル

5 シフェラーゼ活性を測定した。

なお、本実験で、PPAR $\alpha$ に対して有意にルシフェラーゼ遺伝子の転写を活性化できる陽性対照化合物カルバサイクリン (Eur. J. Biochem., 233, 242(1996) ; Genes & Development., 10, 974(1996) 参照) 10 μM添加時のルシフェラーゼ活性を1.0としたときの、本発明化合物10 μM添加時の相

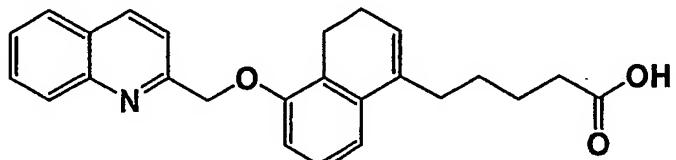
10 対活性を表1に示した。

また、PPAR $\gamma$ に対して有意にルシフェラーゼ遺伝子の転写を活性化できる、すでに血糖降下剤として上市されている、陽性対照化合物トログリタゾン (Cell., 83, 863(1995)、Endocrinology., 137, 4189(1996) および J. Med. Chem., 39, 665(1996) 参照) 10 μM添加時のルシフェラーゼ活性を1.0としたときの、本発明化合物10 μM添加時の相対活性を表2に示した。

さらに、有望化合物に対しては、3回行なって再現性を検討し、また、用量依存性の有無を確認した。

また、比較化合物として、以下に示す WO9911255号明細書、実施例3（3  
5）記載の化合物を使用した。

20



WO9911255号明細書、実施例3（35）記載化合物

表14

化合物番号	陽性対照化合物 (カルバサイクリン) の 活性を1とした場合の 相対活性
実施例2	0.45
比較化合物	0.01

5

表15

化合物番号	陽性対照化合物 (トログリタゾン) の 活性を1とした場合の 相対活性
実施例2	2.6
比較化合物	0.004

本発明化合物の血糖および血中脂質の低下作用は、例えば以下の方法によ  
10 って測定することができる。

血糖および血中脂質の低下作用（1）：

雄性KKAY/Ta Jclマウス（1群5匹）を8週齢で入荷後、個別  
ケージにて約1週間の予備飼育を行なう。予備飼育期間中は、固形飼料及び  
上水道水を給水瓶から自由摂取させる。次に3日間、粉末飼料に切り替えて  
15 飼化飼育を行ない、実験を開始する。実験開始当日（0日）、体重を測定し、  
尾静脈からマイクロキャピラリーを用いて採血後、血糖値を測定する。血糖  
値を指標に層別無作為化法による群分けを行ない、1群5匹を割り付ける。  
翌日、午前に体重を測定し、以降6日間、本発明化合物を0.03%（w/w）或い

は 0.01% (w/w)、0.003% (w/w) 含む飼料、もしくは粉末飼料を与えて飼育する。投与開始 4 日目、及び 7 日目午前に体重と摂餌量を測定し、平均摂餌量から投与用量を換算する。投与開始後 6 日目に尾静脈採血を行ない、血糖値、血漿中トリグリセリド (TG) 値を測定する (飽食時血糖、TG 値)。投  
5 与開始 7 日目の体重測定後、エーテル麻酔下で腹部大静脈から採血し、血中インスリン・遊離脂肪酸 (NEFA)、及び GOT、GPT を市販のキットを用いて測定する。また、肝臓を摘出し、湿重量を測定する。外側左葉の一部から総 RNA を抽出し、ノーザンプロット (Northern Blot) 法によって二頭酵素の遺伝子発現レベルを測定する。なお、摂餌量はコントロール群 (粉末  
10 飼料のみ)、本発明化合物群 (化合物を 0.03% 或いは 0.01%、0.003% 含む粉末飼料) 両者で有意な違いは認めず、平均摂時量から換算した投与量は 0.03% 含有飼料投与群で約 4.0 mg/kg/day となる。

KKA<sub>y</sub>/Ta マウスにおける飽食時の血糖、血中インスリン、NEFA 値あるいは血漿中 TG 値の低下作用は糖尿病、高脂血症、動脈硬化症等の予防および/または治療剤としての可能性を示唆するものである。また、この作用は PPAR<sub>γ</sub> の生体における活性化に由来している。一方、肝重量増加や肝の二頭酵素の発現量の増大は PPAR<sub>α</sub> の生体における活性化を反映していることが示唆される。

20 血糖および血中脂質の低下作用 (2) :

雄性 Zucker fa/fa ラット (系統名 Crj-[ZUC]-fa/fa)、及び正常対照動物リーン (lean) ラット (系統名 Crj-[ZUC]-lean) を 8 週齢で購入後、個別ケージにて約 2 週間の予備飼育を行なう。予備飼育期間中は、固形飼料及び上水道水を自動給水装置から自由摂取させる。また、投与開始 5 日前より経ロゾンデを用いて擬似投与を行ない、実験を開始する。この間、一般状態観察を実施し、特に異常の認められなかった 10 週齢の動物を試験に

供する。実験開始日の午前中に体重測定を行ない、尾静脈からマイクロキャピラリーを用いて採血後、血糖・遊離脂肪酸（N E F A）・T G、並びにH b A 1 c 濃度を測定する。この中でH b A 1 c 値及び体重を指標にして層別無作為化法により1群5匹を割り付ける。加えて、他のパラメーターの平均値  
5 に偏りが生じないように任意に入れ替える。群分け翌日以降、午前中に体重を測定した後、この体重基について本発明化合物を13日間連続で経口ゾンデを用いて強制経口投与する。なお、対照群及び正常対照群（lean ラット）については媒体である0.5% MCを投与する。

投与開始1、4、7、10及び13日目の午前中に摂餌量を測定し、平均  
10 摂餌量を算出する。投与開始7日目に尾静脈からマイクロキャピラリーを用いて採血後、血糖・N E F A・T G、並びにH b A 1 c 濃度を測定する。また、投与開始14日目に経口糖負荷試験（O G T T）を実施し、耐糖能改善作用を評価する。O G T Tは、その前日（投与開始後13日目）より絶食とし、翌日（投与開始後14日目）より採血を実施した後、40%グルコース液を2g／5ml／kg用量で経口投与する。糖負荷後、60分及び120分後に尾静脈からマイクロキャピラリーを用いて採血後、血糖値を測定する。  
15

O G T T終了後、給餌を再開し、投与開始15日目にも本発明化合物を投与する。投与開始16日目の午前中に体重を測定し、ラットをエーテル麻酔下で腹部大静脈から採血し、血糖・血中インスリン・N E F A・T G、及び  
20 G O T、G P Tを市販のキットを用いて測定する。また、肝臓を摘出し、湿重量を測定する。

Z u c k e r f a / f a ラットにおける飽食時の血糖、血中インスリン、N E F A、H b A 1 c 値あるいは血漿中T G 値の低下作用は糖尿病や高脂血症や動脈硬化症等の予防および/または治療剤としての可能性を示唆するものである。また、O G T Tにおける空腹時血糖値の低下や耐糖能改善作用は糖尿病の予防および/または治療剤としての可能性を示唆する。これらの作  
25

用は PPAR $\gamma$  の生体における活性化に由来している。一方、肝重量増加は PPAR $\alpha$  の生体における活性化を反映していることが示唆される。

血糖および血中脂質の低下作用（3）：

5 入荷時年齢 3～4 歳、平均体重約 3 kg の雄性カニクリザルを購入し、法定検疫を実施した全ての動物を試験実施施設にてさらに約 1 ヶ月以上の期間、施設検疫及び馴化する。動物は、サルケージに個別収容し、市販固形飼料約 100 g を 1 日 1 回給餌する。馴化が進むと動物は毎日ほぼ 1 時間以内に飼料を食べ終わるようになる。また、上水道水を自動給水装置から自由摂取さ  
10 せる。次に、14 日間の予備飼育を行ない、試験開始前 2 週、及び 1 週に体重測定を実施後、後肢伏在静脈から採血し、血液学的検査（赤血球数・ヘマトクリット・血色素量・血小板数・白血球数の測定）及び血液化学的検査（GOT・GPT・アルカリリフォスファターゼ・総蛋白質・尿中窒素・クレアチニン・クレアチニンキナーゼ・総ビリルビン・血糖・総コレステロール・HDL・LDL・TG の測定）を実施する。加えて、一般状態を観察し、馴化及び予備飼育期間中順調に発育した個体を選別して使用する。また、予備飼育期間を含めて全動物の摂時量を毎日測定する。

各動物を順化期間終了日の体重に基いて層別無作為化法による群分けを行ない、1 群 3 頭を割り付ける。投与開始 1、3、7、10、14 日目午前に体重を測定し、最も新しい体重に基いて本発明化合物を投与する。希釈液或いは本発明化合物 3～100 mg/kg/day を含む薬液を栄養カテーテル及び注射筒を用いて 1 日 1 回、14 日間反復経鼻胃内投与する。投与開始後、1、7、14 日目の本発明化合物投与前に採血し、上述の血液学的検査及び血液化学的検査を実施し、本発明化合物は隨時血糖値には影響しないことを確かめる。また、投与開始前 3 週、及び投与後 14 日目の投与後、1、2、4 時間及び給餌（1 時間の摂取時間）後 1、2、3 時間に後肢伏在静脈

或いは前腕皮静脈から採血し、血糖・TG値を測定する。

正常カニクイザルにおける空腹時血漿TG値の低下作用は高脂血症や動脈硬化症等の予防および／または治療剤としての可能性を示唆するものである。この作用はPPAR $\alpha$ の生体における活性化を反映していることが想定され

5 る。同様に、食餌負荷後のTG上昇を抑制する点においてもこれは確認される。加えて、他の血液生化学的なパラメーターから毒性変化の有無が併せて評価できる。

#### [毒性]

一般式(I)で示される本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医10 薬として使用するために十分安全であると考えられる。

#### 産業上の利用可能性

##### [医薬品への適用]

一般式(I)で示される本発明化合物、およびそれらの非毒性塩は、PP15 ARを制御する作用を有しており、血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾患等の予防および／または治療剤、HDLコレステロール上昇剤、LDLコレステロールおよび／またはVLDLコレステロールの減少剤、糖尿病やシンドロ20 ームXのリスクファクター軽減剤としての応用が期待される。

また、一般式(I)で示される本発明化合物、およびそれらの非毒性塩は特にPPAR $\alpha$ アゴニスト作用および／またはPPAR $\gamma$ アゴニスト作用を有しているため、血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈25 硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症等の予防および／または治療剤、HDLコレステロール上昇作用、LDLコレステロールおよび／またはVLD

Lコレステロールの減少作用、そして動脈硬化進展抑制やその治療、また肥満抑制効果が期待され、血糖降下剤として糖尿病の治療や予防、高血圧の改善、シンドロームXのリスクファクター軽減や虚血性心疾患の発症予防剤としての応用が期待される。

5 本発明で用いる一般式（I）で示される化合物、およびそれらの非毒性の塩を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、  
10 1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、  
15 上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

一般式（I）で示される化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

20 経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、  
25 ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。

組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖  
5 、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも含まれる。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば、精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性および/または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソ

ルベート 80 (登録商標) 等がある。また、無菌の水性と非水性の溶液剤、懸濁剤および乳濁剤を混合して使用してもよい。このような組成物は、さらに防腐剤、潤滑剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通すろ過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に、無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外溶液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

#### 発明を実施するための最良の形態

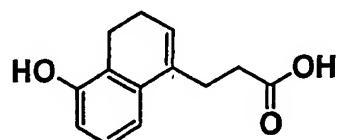
以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

20

#### 参考例 1

3-(5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル) プロパン酸



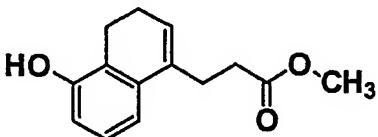
3-(5-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸 (25.1 g ; 公知化合物 (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I., 1739-1742(1987)) 参照) を塩酸・ピリジン (200 g) に加え、180°Cで3時間攪拌した。

5 反応混合物を放冷後、水で希釈し、水層を濃塩酸で酸性にした。水層を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。合わせた水層を濃塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (11.8 g)を得た。

10 TLC : Rf 0.42(クロロホルム : メタノール = 6 : 1) ;  
 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.21(s, 1H), 6.98(dd, J=7.8, 7.6Hz, 1H), 6.71(d, J=7.6Hz, 1H), 6.70(d, J=7.8Hz, 1H), 5.82(t, J=4.4Hz, 1H), 2.68-2.50(m, 4H), 2.36(m, 2H), 2.12(m, 2H)。

15 参考例2  
 3-(5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル

20 無水メタノール (40 ml) を-10°Cに冷却し、アルゴンガス気流下、塩化チオニル (5.92 ml) をゆっくり滴下し、-10°Cで20分間攪拌した。この溶液に参考例1で製造した化合物 (11.8 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、ベンゼンで2回共沸した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム : メタノール



= 50 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (10.6 g) を得た。

TLC : Rf 0.72(クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

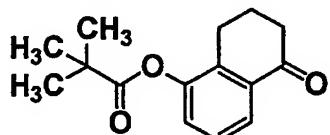
NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.06(dd, J=7.8, 7.6Hz, 1H), 6.88(d, J=7.6Hz, 1H),  
6.70(d, J=7.8Hz, 1H), 5.88(t, J=4.4Hz, 1H), 4.93(s, 1H), 3.68(s, 3H),

5 2.82-2.62(m, 4H), 2.58-2.49(m, 2H), 2.26(m, 2H)。

### 参考例3

5-ピバロイルオキシー-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オ  
ン

10



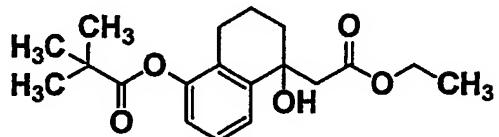
5-ヒドロキシ-1-テトラロン (30.0 g) のピリジン (180 ml) 溶液に 4-ジメチルアミノピリジン (1.13 g) を加えた後、氷冷下、塩化ピバロイル (25.0 ml) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を氷水で冷却し、濃塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 → 5 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (45.4 g) を得た。

TLC : Rf 0.42(ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

20 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.95(dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 7.33(t, J=7.8Hz, 1H),  
7.19(dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 2.79(t, J=6.0Hz, 2H), 2.65(dd, J=7.6, 6.0Hz,  
2H), 2.19-2.05(m, 2H), 1.40(s, 9H)。

### 参考例4

2-(1-ヒドロキシ-5-ピバロイルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) 酢酸・エチルエステル



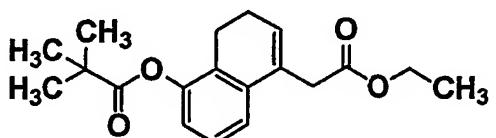
5 亜鉛 (16.9 g) の無水ベンゼン (60 ml) 懸濁液にヨウ素 (触媒量) を加え、還流した後、参考例 3 で製造した化合物 (45.4 g) およびプロモ酢酸・エチルエステル (25.0 ml) の無水ベンゼン (120 ml) 溶液を滴下し、一晩還流した。室温まで放冷後、反応混合物を氷水に加え、濃塩酸をえたのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、  
10 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1 → 5 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (33.5 g)を得た。

TLC : Rf 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 85 : 15) ;

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.42 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.17 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H),  
15 6.85 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 4.16 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 4.10-3.90 (br, 1H),  
2.80 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 1H), 2.76 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 1H), 2.68-2.40 (m, 2H),  
2.12-1.44 (m, 4H), 1.35 (s, 9H), 1.24 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H)。

#### 参考例 5

20 2-(5-ピバロイルオキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル) 酢酸・エチルエステル



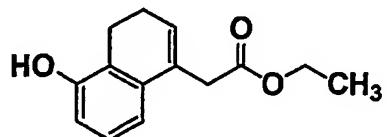
参考例 4 で製造した化合物 (33.5 g) のトルエン (80 ml) 溶液に、 p-トルエンスルホン酸・水和物 (1.52 g) を加え、1時間還流した。室温まで冷却後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1 → 10 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (13.2 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.18 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.01 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.14 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 2.63 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.22 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

### 15 参考例 6

2-(5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル) 酢酸・エチルエステル



20 氷冷下、参考例 5 で製造した化合物 (13.2 g) のエタノール (50 ml) 溶液にナトリウムエチラートのエタノール溶液 (20 ml, 2.6M) を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を 2N 塩酸および氷の混合物に加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ

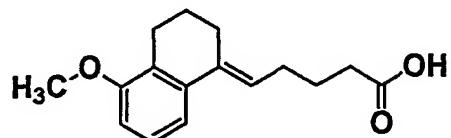
サン：酢酸エチル＝4：1→2：1）で精製した。得られたオイルをヘキサンおよび酢酸エチルの混合溶媒で結晶化した。さらに、得られた結晶をヘキサンおよび酢酸エチルの混合溶媒で再結晶し、下記物性値を有する標題化合物（7.73 g）を得た。

5 TLC : Rf 0.34(ヘキサン：酢酸エチル=3:1) ;  
 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.00(t, J=8.0Hz, 1H), 6.78(d, J=8.0, 1.0Hz, 1H),  
 6.63(dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 5.98(t, J=4.5Hz, 1H), 5.25(brs, 1H), 4.15(q,  
 J=7.0Hz, 2H), 3.44–3.41(m, 2H), 2.74(t, J=8.0Hz, 2H), 2.36–2.23(m, 2H),  
 1.23(t, J=7.0Hz, 3H)。

10

#### 参考例 7

5-(5-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-イリデン)ペンタン酸



15

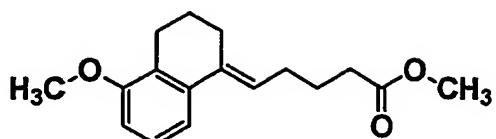
(4-カルボキシブチル)トリフェニルホスフィニウムプロマイド（25.0 g）の無水テトラヒドロフラン（200m l）溶液にカリウムt-ブトキシド（12.7 g）を加え、30°Cで1時間攪拌した。反応混合物に5-メトキシ-1-テトラロン（5.0 g）のテトラヒドロフラン（20 m l）溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液および氷の混合物にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を濃縮し、下記物性値を有する粗製の標題化合物を得た。得られた化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC : Rf 0.34(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)。

参考例 8

5-(5-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-イリデン)ペンタン酸・メチルエステル

5



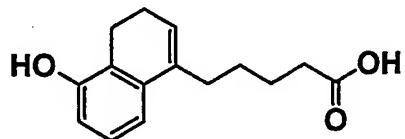
参考例 7 で製造した化合物の無水ジメチルホルムアミド (40mL) 溶液にヨウ化メチル (5.3mL) および炭酸カリウム (17.6g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (6.80g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.72 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.18 (dd, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.10 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.70 (dd, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 5.96 (brt, J=7.2Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.71 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.48-2.18 (m, 6H), 1.89-1.71 (m, 4H)。

参考例 9

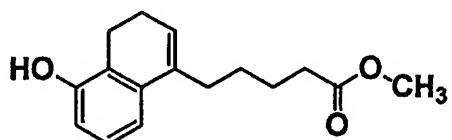
5-(5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ペンタン酸



参考例 8 で製造した化合物 (6.83 g) およびピリジン・塩酸塩 (3.9 g) の混合物を 180°C で 2 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 2 N 塩酸および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する粗製の  
 5 標題化合物を得た。得られた化合物は精製することなく次の反応に用いた。  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.12(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

### 参考例 10

5-(5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル) ペンタン  
 10 酸・メチルエステル

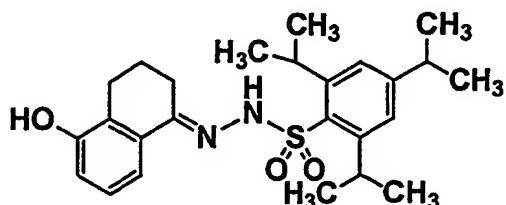


-30°C で、メタノール (25 mL) に塩化チオニル (1.9 mL) を加え、  
 -20°C で 15 分間攪拌した。反応溶液に参考例 9 で製造した化合物のメタ  
 15 ノール (10 mL) 溶液を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を濃  
 縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した。希釈液を飽和炭酸水素ナトリウム水  
 溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、  
 濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エ  
 チル = 4 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (4.91 g) を得た。  
 20 TLC : R<sub>f</sub> 0.48(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.08 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.86 (brd, J=7.8 Hz, 1H), 6.68 (dd,  
 J=7.8, 1.0 Hz, 1H), 5.85 (t, J=4.4 Hz, 1H), 4.96 (brs, 1H), 3.66 (s, 3H),  
 2.70 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.49-2.17 (m, 6H), 1.89-1.45 (m, 4H)。

参考例 1 1

N' - ((1 E) - 5 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2 H) - イリデン) - 2, 4, 6 - トライソプロピルベンゼンスルホノヒドラジド

5



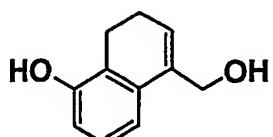
2, 4, 6 - トライソプロピルベンゼンスルホニルヒドラジド (36.8 g)  
および 5 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オン (20.0 g) のメタノール (250 ml) 溶液に濃塩酸 (4.3 ml) を室温で  
10 加え、40°Cで2時間攪拌した。反応混合物を氷冷下、1時間攪拌した。析出した結晶をろ取した。ろ取物を冷メタノールで洗浄後、減圧下乾燥し、下記物性値を有する標題化合物 (49.2 g)を得た。

TLC : Rf 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.57 (br, 1H), 7.56 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (s, 2H), 6.99 (t,  
15  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.71 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 4.37 - 4.24 (m, 2H), 2.88 (m, 1H),  
2.69 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.43 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.30 (d,  
 $J=6.9\text{Hz}$ , 12H), 1.23 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 6H)。

参考例 1 2

20 5 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 1 - イルメタノール



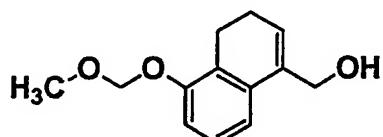
参考例 1 1 で製造した化合物 (49.2 g) の無水テトラヒドロフラン (510 mL) 溶液に、-78 °C で n-ブチルリチウム (221 mL, 1.56M in hexane) を滴下し、-78 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物を 0 °C まで昇温した後、0 °C で 30 分間攪拌した。氷冷下、反応混合物にパラホルムアルデヒド (11.7 g) を加え、室温まで昇温した後、1 時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、分液した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 → 1 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (15.7 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.17 (brs, 1H), 6.94 (t, J=8.1Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.68 (dd, J=8.1, 1.2Hz, 1H), 6.01 (t, J=4.8Hz, 1H), 4.50 (brs, 1H), 4.25 (d, J=1.2Hz, 2H), 2.60 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 2H)。

### 参考例 1 3

5-メトキシメトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イルメタノール



20

参考例 1 2 で製造した化合物 (15.7 g) の無水テトラヒドロフラン (135 mL) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (3.75 g, 63.1%) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物にクロロメチルメチルエーテル (7.41 mL)

を氷冷下、滴下し、室温で13時間攪拌した。反応混合物に氷水および飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1→2:5)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(15.1g)を得た。

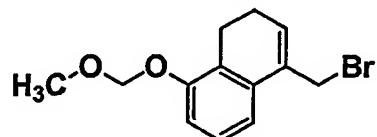
TLC: R<sub>f</sub> 0.38(ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.16(t, J=7.8Hz, 1H), 7.05(d, J=7.8Hz, 1H), 7.00(d, J=7.8Hz, 1H), 6.14(t, J=4.5Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 4.51(brs, 2H), 3.49(s, 3H), 2.82(t, j=8.1Hz, 2H), 2.30(td, j=8.1, 4.5Hz, 2H), 1.46(brs, 1H)。

10

#### 参考例 14

1-ブロモメチル-5-メトキシメトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン



15

参考例13で製造した化合物(7.53g)およびトリフェニルホスフィン(9.59g)の塩化メチレン(110mL)溶液に氷冷下、四臭化炭素(12.1g)を加え、氷冷下、40分間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣にジエチルエーテルおよびヘキサンの混合溶媒(5:1)を加えてトリフェニルホスフィンオキサイドを除去した。得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1→10:1)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(6.32g)を得た。

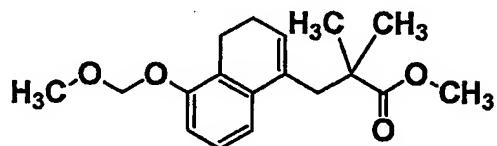
TLC: R<sub>f</sub> 0.76(ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.20(t, J=8.1Hz, 1H), 7.12(d, J=8.1Hz, 1H), 7.03(d,

$J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.30(t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 5.20(s, 2H), 4.36(s, 2H), 3.49(s, 3H), 2.83(t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 2.31(td,  $J=8.7$ , 4.8Hz, 2H)。

### 参考例 1 5

5 2, 2-ジメチル-3-(5-メトキシメトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル



10 2-メチルプロパン酸・メチルエステル (5.11m 1) の無水テトラヒドロフラン (30m 1) 溶液に氷冷下、リチウムジイソプロピルアミド (22.3m 1) を滴下し、30°Cで30分間攪拌した。反応混合物に氷冷下、参考例1 4で製造した化合物 (6.32g) の無水テトラヒドロフラン (20m 1) 溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1 → 6 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (7.02g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

20 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.10(t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.97(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.94(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 5.85(t,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 3.49(s, 3H), 3.47(s, 3H), 2.74(t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.72(s, 2H), 2.17(td,  $J=7.8$ , 4.5Hz, 2H), 1.15(s, 6H)。

### 参考例 1 6

2, 2-ジメチル-3-(5-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル



5

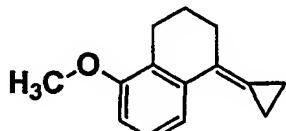
参考例 1 5 で製造した化合物 (6.78 g) のメタノール (110 ml) 溶液に 4 N 塩化水素-ジオキサン溶液 (8.4 ml) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (5.78 g)を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.30(ヘキサン:酢酸エチル=5:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.03 (t, J=8.1Hz, 1H), 6.89 (d, J= 8.1Hz, 1H), 6.65 (dd, J=1.2, 8.1Hz, 1H), 5.85 (t, J=4.5Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.71 (d, J=1.2Hz, 2H), 2.67 (t, J=8.1Hz, 2H), 2.20 (td, J=8.1, 4.5Hz, 2H), 1.56 (s, 6H)。

### 参考例 1 7

1-シクロプロピリデン-5-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン



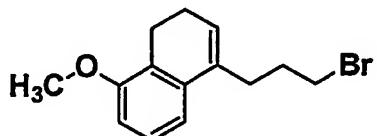
20

氷冷下、(3-プロモプロピル) トリフェニルホスフィニウムプロマイド

(19.8 g) の無水テトラヒドロフラン (200 ml) 溶液にカリウム t-ブ  
トキシド (9.58 g) を加え、室温で 1. 5 時間攪拌した。反応混合物に 5-  
メトキシー-1-テトラロン (5.0 g) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混  
合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に加えた。水層を酢酸エチルで抽出した。  
5 合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃  
縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチ  
ル = 10 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (5.66 g) を得た。  
TLC : Rf 0.86 (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1);  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.56 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.13 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.70 (d,  
10  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 3.83 (s, 3H), 2.76 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 2.66-2.56 (m, 2H),  
1.94-1.80 (m, 2H), 1.51-1.40 (m, 2H), 1.12-1.02 (m, 2H)。

### 参考例 18

1 - (3-ブロモプロピル) - 5-メトキシー-3, 4-ジヒドロナフタレン  
15



参考例 17 で製造した化合物 (5.00 g) の酢酸 (60 ml) 溶液に 4.7%  
臭化水素水溶液 (20 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を  
20 冰水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫  
酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、下記物性値を有する  
標題化合物 (7.05 g) を得た。

TLC : Rf 0.69 (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1);

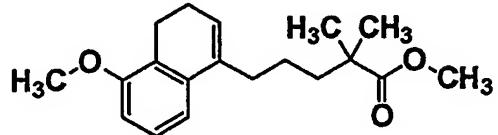
NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.16(t, J=7.8Hz, 1H), 6.90(d, J=7.8Hz, 1H), 6.79(d, J=7.8Hz, 1H), 5.92(t, J=4.6Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.44(t, J=6.6Hz, 2H), 2.74(t, J=7.6Hz, 2H), 2.65–2.55(m, 2H), 2.28–2.15(m, 2H), 2.13–1.98(m, 2H)。

5

参考例19

2, 2-ジメチル-5-(5-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ペンタン酸・メチルエステル

10

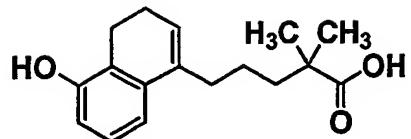


氷冷下、2-メチルプロパン酸・メチルエステル(3.30 g)の無水テトラヒドロフラン(15m1)溶液にリチウムジイソプロピルアミド(16.5m1、2.0M)を加え、30℃で30分間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物に15参考例18で製造した化合物(3.00 g)の無水テトラヒドロフラン(5m1)溶液を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:1→20:1)で精製し、下記物性値を有する粗製の標題化合物(3.68 g)を得た。得られた化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC : Rf 0.84(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。

参考例20

2, 2-ジメチル-5-(5-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ペンタン酸



5 参考例 1 9 で製造した化合物 (3.68 g) およびピリジン・塩酸塩 (1.7 g) の混合物を 180°C で一晩攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する粗製の標題化合物を得た。得られた化合物は精製することなく次の反応に用いた。

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

参考例 2 1

2, 2-ジメチル-5-(5-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ペンタン酸・メチルエステル

15



冷メタノール (11 mL) に塩化チオニル (0.86 mL) を加え、-20°C で 15 分間攪拌した。反応溶液に参考例 2 0 で製造した化合物のメタノール (5 mL) 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した。希釈液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカ

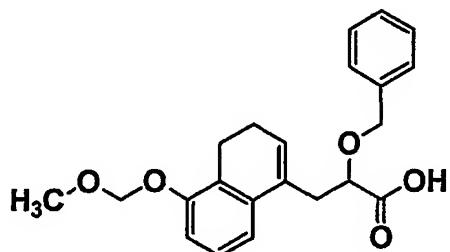
ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8:1）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（2.02 g）を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.66(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)；

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.05(t, J=8.0Hz, 1H), 6.84(d, J=8.0Hz, 1H), 6.68(dd, 5 J=8.0, 1.0Hz, 1H), 5.84(t, J=4.8Hz, 1H), 5.01(brs, 1H), 3.60(s, 3H), 2.70(t, J=8.0Hz, 2H), 2.44-2.32(m, 2H), 2.30-2.17(m, 2H), 1.75-1.34(m, 4H), 1.15(s, 6H)。

### 参考例 2 2

10 2-ベンジルオキシ-3-(5-メトキシメトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル) プロパン酸

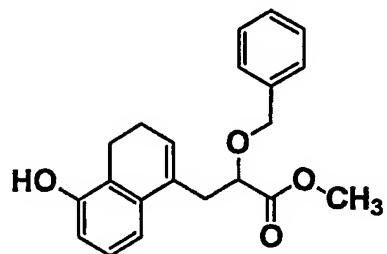


アルゴンガス雰囲気下、2-ベンジルオキシ酢酸（0.30m l）のテトラヒドロフラン（7m l）溶液にリチウムジイソプロピルアミド（2.4m l）を一  
15 78°Cで滴下し、0°Cで10分間攪拌した。上記で得られた溶液を参考例1  
4で製造した化合物（600mg）のテトラヒドロフラン（3m l）溶液に、  
-78°Cで加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液にあけ、分液した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機  
20 層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=50:  
1）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（99mg）を得た。

TLC : Rf 0.33(ヘキサン：酢酸エチル=4:1)。

参考例2 3

2-ベンジルオキシー-3-(5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン  
5-1-イル)プロパン酸・メチルエステル



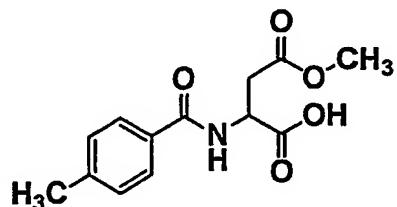
参考例2 2で製造した化合物(9.9mg)のメタノール(4ml)溶液に  
4N塩化水素-ジオキサン溶液(0.1ml)を加え、室温で15時間攪拌した。

10 反応混合物を濃縮し、下記物性値を有する粗製の標題化合物を得た。得られた化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC : Rf 0.48(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)。

参考例2 4

15 3-メトキシカルボニル-2-(4-メチルベンゾイルアミノ)プロパン酸



L-アスパラギン酸・β-メチルエステル・塩酸塩(1.84g)を水(1.3L)に溶解し、炭酸水素ナトリウム(2.77g)を加えた後、テトラヒドロ

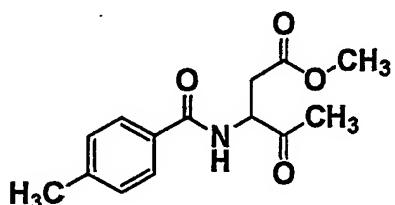
フラン (450m1) および4-メチルベンゾイルクロライド (146m1) のテトラヒドロフラン (50m1) 溶液を滴下し、15時間室温で攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで洗浄した。水層を2N塩酸でpH2~3に中和後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する粗製の標題化合物 (255g)を得た。得られた化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC : Rf 0.28(クロロホルム：メタノール=5:1) ;  
 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.71(d, J=8.1Hz, 2H), 7.34(d, J=7.8Hz, 1H), 7.24(d, J=8.1Hz, 2H), 5.08(dd, J=7.5, 4.5, 4.5Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 3.18(dd, J=17.1, 4.5Hz, 1H), 3.00(dd, J=17.1, 4.5Hz, 1H), 2.40(s, 3H)。

### 参考例25

3-アセチル-3-(4-メチルベンゾイルアミノ)プロパン酸・メチルエステル

15



参考例24で製造した化合物 (255g) のピリジン (480m1) 溶液に、無水酢酸 (453m1) および4-ジメチルアミノピリジン (3.52g) を加え、90℃で1時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物を濃縮した。残渣を冰水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、2N塩酸および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する粗製の標題化合物を得た。

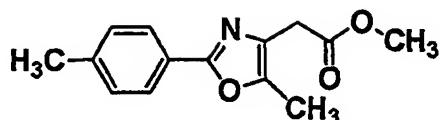
TLC : Rf 0.23(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)。

参考例 2 6

2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)

酢酸・メチルエステル

5



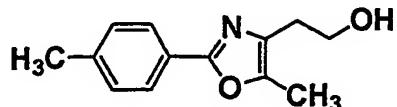
参考例 2 5 で製造した化合物の無水酢酸 (4.50 m l) 溶液に、濃硫酸 (8.6 m l) を加え、90°Cで1時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物を10氷にあけた。水層を5N水酸化ナトリウム水溶液で中性まで中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1N水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られたオイルを一晩放置した。得られた固体をヘキサンで洗浄後、吸引ろ取りし、下記物性値を有する標題化合物 (1.83 g)を得た。

15 TLC : Rf 0.61(ヘキサン : 酢酸エチル=2 : 1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.87(d, J=8.1Hz, 2H), 7.23(d, J=8.1Hz, 2H), 3.73(s, 3H), 3.57(s, 2H), 2.38(s, 3H), 2.35(s, 3H)。参考例 2 7

20 2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)

エタノール



水素化リチウムアルミニウム (18.6 g) を氷冷下、無水テトラヒドロフラ

ン 250m1) に懸濁し、参考例 26 で製造した化合物 (120g) の無水テトラヒドロフラン (250m1) 溶液を滴下し、氷冷下 30 分間攪拌した。反応混合物に飽和硫酸ナトリウム水溶液を滴下し、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、セライトでろ過した。ろ液を濃縮した。残渣を 5 一晩放置した。得られた結晶をヘキサンおよび酢酸エチルの混合溶媒 (10 : 1) で洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (80.0g) を得た。

TLC Rf 0.18(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

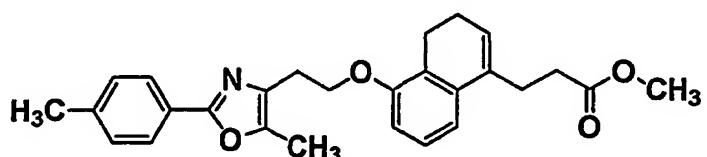
NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.86 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 3.92 (br, 2H), 2.71 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

10

#### 実施例 1

3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル

15



参考例 2 で製造した化合物 (600mg) の塩化メチレン (15m1) 溶液に参考例 27 で製造した化合物 (617mg)、トリフェニルホスフィン (1.02g) および 1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン (978mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈後、セライトでろ過した。ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 → 7 : 1 → 5 : 1 → 7 : 2) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (1.00g) を得た。

TLC : Rf 0.59(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.86 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.13 (dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 6.94–6.74 (m, 2H), 5.87 (dd, J=4.6, 4.6Hz, 1H), 4.25 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.99 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.85–2.63 (m, 4H), 2.60–2.45 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.30–2.10 (m, 2H)。

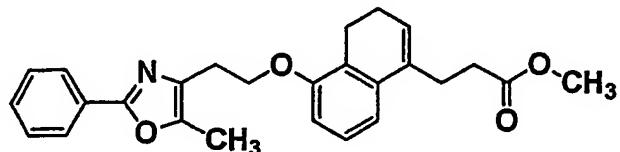
5

#### 実施例1(1)～実施例1(46)

参考例2で製造した化合物またはその代わりに相当するフェノール誘導体(参考例6、参考例10、参考例16、参考例21、参考例23および2–(5–ヒドロキシ–3, 4–ジヒドロナフタレン–1–イル)酢酸・エチルエステル)、および参考例27で製造した化合物またはその代わりに相当するエタノール誘導体を用いて、実施例2と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

#### 実施例1(1)

15 3–(5–(2–(2–フェニル–5–メチルオキサゾール–4–イル)エトキシ)–3, 4–ジヒドロナフタレン–1–イル)プロパン酸・メチルエステル

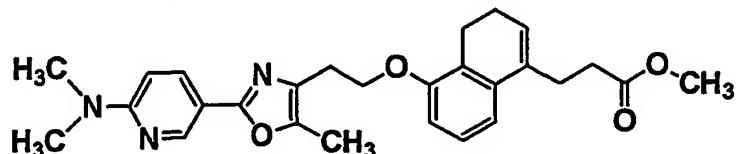


20 TLC : Rf 0.59(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.02–7.94 (m, 2H), 7.47–7.37 (m, 3H), 7.13 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.87 (brt, J=4.5Hz, 1H), 4.25 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.99 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.82–2.65 (m, 4H), 2.58–2.47 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.27–2.11 (m, 2H)。

実施例 1 (2)

3-(5-(2-(2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-5-イル)プロパン酸・メチルエステル

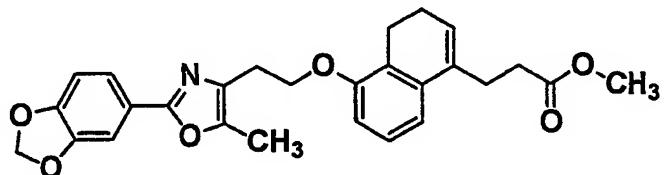


TLC : Rf 0.16(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.74(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H), 7.99(dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H),  
10 7.13(d, J=8.0Hz, 1H), 6.88(d, J=8.0Hz, 1H), 6.81(d, J=8.0Hz, 1H), 6.52(dd,  
J=9.0, 0.8Hz, 1H), 5.87(brt, J=4.6Hz, 1H), 4.24(t, J=6.8Hz, 2H), 3.67(s,  
3H), 3.14(s, 6H), 2.96(t, J=6.8Hz, 2H), 2.82-2.65(m, 4H), 2.57-2.47(m,  
2H), 2.34(s, 3H), 2.27-2.11(m, 2H)。

15 実施例 1 (3)

3-(5-(2-(2-(1,3-ジオキサンダン-5-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル



20

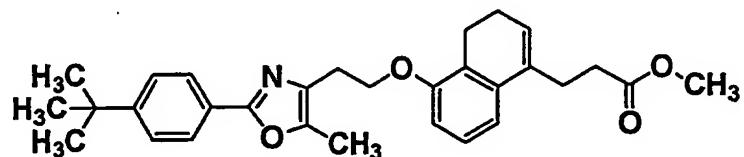
TLC : Rf 0.49(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.51(dd, J=8.2, 1.6Hz, 1H), 7.43(d, J=1.6Hz, 1H),

7.13(dd,  $J=8.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.94–6.76(m, 3H), 6.01(s, 2H), 5.87(dd,  $J=4.5, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 4.24(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.67(s, 3H), 2.96(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.84–2.62(m, 4H), 2.60–2.45(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.26–2.10(m, 2H)。

### 5 実施例1(4)

3-(5-(2-(2-(4-*t*-ブチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル



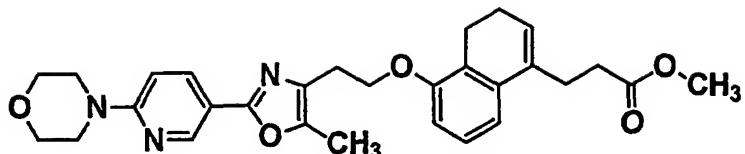
10

TLC : Rf 0.61(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.89(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.44(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.12(dd,  $J=8.2, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.88(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.80(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.87(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 4.24(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.67(s, 3H), 2.98(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 15 2.82–2.63(m, 4H), 2.58–2.47(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.26–2.10(m, 2H), 1.34(s, 9H)。

### 実施例1(5)

3-(5-(2-(2-(6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル

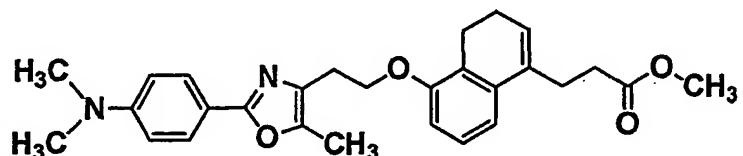


TLC : Rf 0.75(クロロホルム：メタノール=10:1)；

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.76(d, J=1.8Hz, 1H), 8.04(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H),  
 5 7.13(dd, J=8.0, 7.8Hz, 1H), 6.89(d, J=7.8Hz, 1H), 6.80(d, J=8.0Hz, 1H),  
 6.64(d, J=8.8Hz, 1H), 5.87(m, 1H), 4.23(t, J=6.4Hz, 2H), 3.82(m, 4H),  
 3.59(m, 4H), 2.96(t, J=6.4Hz, 2H), 2.83-2.63(m, 4H), 2.57-2.48(m, 2H),  
 2.08(m, 2H)。

#### 10 実施例1 (6)

3-(5-(2-(2-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル



15

TLC : Rf 0.37(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)；

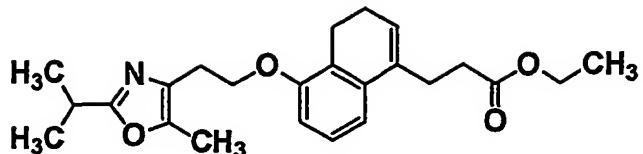
NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.80(d, J=9Hz, 2H), 7.15(m, 1H), 6.90-6.70(m, 4H),  
 5.90(t, J=4Hz, 1H), 4.25(t, J=7Hz, 2H), 3.70(s, 3H), 3.00(s, 6H), 2.95(t,  
 J=7Hz, 2H), 2.80-2.50(m, 6H), 2.35(s, 3H), 2.20(m, 2H)。

20

#### 実施例1 (7)

3-(5-(2-(2-イソプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル)

エトキシ) - 3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル) プロパン酸・エチル  
エステル



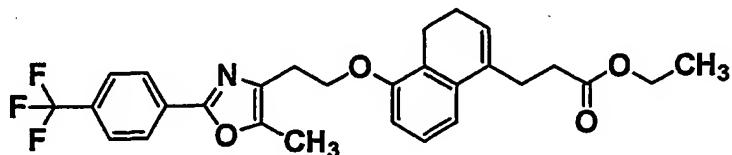
5 TLC : Rf 0.57(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;  
NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.15(dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 6.90(d, J=7.5Hz, 1H),  
6.80(d, J=7.5Hz, 1H), 5.90(t, J=4Hz, 1H), 4.20-4.10(m, 4H), 3.00(m, 1H),  
2.90(t, J=6Hz, 2H), 2.75(m, 2H), 2.65(t, J=8.5Hz, 2H), 2.55(t, J=8.5Hz,  
2H), 2.20(s, 3H), 2.20(m, 2H), 1.35-1.20(m, 9H)。

10

実施例1 (8)

3-(5-(2-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-メチル  
オキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-  
イル)プロパン酸・エチルエステル

15



TLC : Rf 0.73(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;  
NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.10(d, J=8Hz, 2H), 7.70(d, J=8Hz, 2H), 7.15(dd, J=8,  
8Hz, 1H), 6.95-6.80(m, 2H), 5.85(m, 1H), 4.25(t, J=6Hz, 2H), 4.15(q,  
J=7Hz, 2H), 3.00(t, J=6Hz, 2H), 2.80-2.65(m, 4H), 2.50(m, 2H), 2.40(s,  
3H), 2.20(m, 2H), 1.25(t, J=7Hz, 3H)。

実施例1 (9)

3-(5-(2-(2-(4-トリフルオロメチルオキシフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル

5

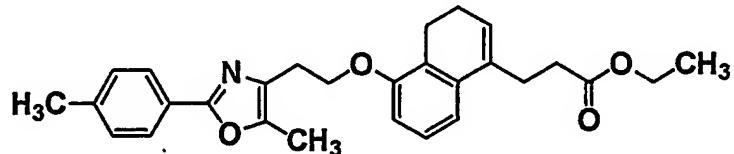


TLC : Rf 0.74(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.00(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H), 7.25(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H), 7.15(dd,  $J=8, 8\text{Hz}$ , 1H), 6.90(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.80(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 5.85(m, 1H), 4.25(t,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 4.15(q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 3.00(t,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 2.80-2.60(m, 4H), 2.50(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.20(m, 2H), 1.25(t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H)。

実施例1 (10)

15 3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル



20 TLC : Rf 0.58(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.85(d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.25(d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.15(dd,  $J=8, 8\text{Hz}$ , 1H), 6.90(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.80(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 5.85(m, 1H), 4.25(t,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 4.15(q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 3.00(t,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 2.80-2.60(m, 4H), 2.50(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.20(m, 2H), 1.25(t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H)。

$J=7\text{Hz}$ , 2H), 4.15(q,  $J=10\text{Hz}$ , 2H), 3.00(t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 2.80-2.65(m, 4H), 2.50(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.20(m, 2H), 1.25(t,  $J=10\text{Hz}$ , 3H)。

実施例 1 (1 1)

5 3-(5-(2-(2-(4-クロロフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル

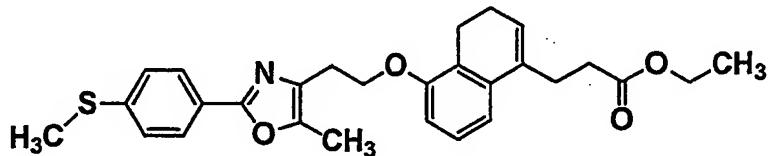


10 TLC : Rf 0.64(ヘキサン:酢酸エチル=2:1);  
NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.95(d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.40(d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.15(dd,  $J=8$ , 8Hz, 1H), 6.90(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.80(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 5.85(t,  $J=4\text{Hz}$ , 1H), 4.20(t,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 4.15(q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 3.00(t,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 2.80-2.65(m, 4H), 2.50(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.20(m, 2H), 1.25(t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H)。

15

実施例 1 (1 2)

3-(5-(2-(2-(4-メチルチオフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル



20

TLC : Rf 0.50(ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.85(d, J=8Hz, 2H), 7.30(d, J=8Hz, 2H), 7.15(dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.90(d, J=8Hz, 1H), 6.80(d, J=8Hz, 1H), 5.85(t, J=4Hz, 1H), 4.25(t, J=7Hz, 2H), 4.15(q, J=7Hz, 2H), 3.00(t, J=7Hz, 2H), 2.80–2.65(m, 4H), 2.50(s, 3H), 2.50(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.10(m, 2H), 1.25(t, J=7Hz, 5 3H)。

### 実施例1 (1 3)

3 – (5 – (2 – (2 – (4 – イソプロピルフェニル) – 5 – メチルオキサゾール – 4 – イル) エトキシ) – 3, 4 – ジヒドロナフタレン – 1 – イル)

10 プロパン酸・エチルエステル

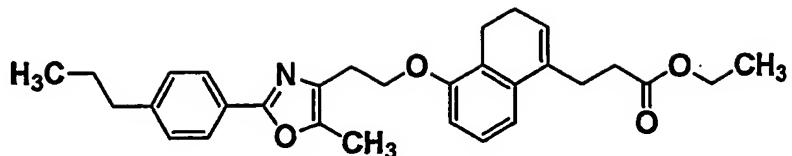


TLC : Rf 0.65(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.90(d, J=8Hz, 2H), 7.25(d, J=8Hz, 2H), 7.15(dd, J=8, 15 8Hz, 1H), 6.90(d, J=8Hz, 1H), 6.80(d, J=8Hz, 1H), 5.85(t, J=4Hz, 1H), 4.25(t, J=6Hz, 2H), 4.15(q, J=7Hz, 2H), 3.00–2.90(m, 3H), 2.80–2.65(m, 4H), 2.50(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.20(m, 2H), 1.20(d, J=8Hz, 6H), 1.20(t, J=7Hz, 3H)。

20 実施例1 (1 4)

3 – (5 – (2 – (2 – (4 – プロピルフェニル) – 5 – メチルオキサゾール – 4 – イル) エトキシ) – 3, 4 – ジヒドロナフタレン – 1 – イル) プロパン酸・エチルエステル

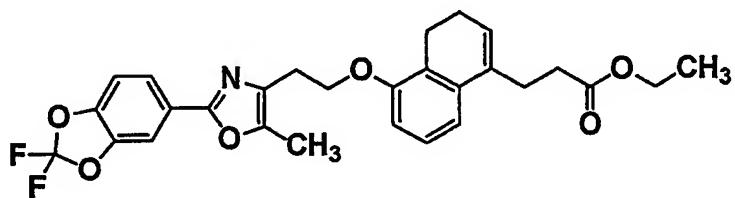


TLC : Rf 0.65(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.80(d, J=8Hz, 2H), 7.25(d, J=8Hz, 2H), 7.10(m, 1H),  
5 6.90(m, 1H), 6.75(m, 1H), 5.85(m, 1H), 4.25(t, J=6Hz, 2H), 4.15(q, J=7Hz,  
2H), 3.00(t, J=6Hz, 2H), 2.80-2.60(m, 8H), 2.55(m, 2H), 2.35(s, 3H),  
2.20(m, 2H), 1.25(t, J=7Hz, 3H), 0.95(t, J=8Hz, 3H)。

### 実施例 1 (15)

10 3-(5-(2-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-メチルオキサゾール-4-イル)-エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル



15

TLC : Rf 0.61(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.75(m, 1H), 7.70(m, 1H), 7.15-7.05(m, 2H), 6.90(d,  
J=8Hz, 1H), 6.80(d, J=8Hz, 1H), 5.85(t, J=4Hz, 1H), 4.25(t, J=7Hz, 2H),  
4.15(q, J=7Hz, 2H), 3.00(t, J=7Hz, 2H), 2.80-2.65(m, 4H), 2.55(m, 2H),  
20 2.35(s, 3H), 2.20(m, 2H), 1.25(t, J=7Hz, 3H)。

実施例 1 (16)

3-(5-(2-(2-(6-ジエチルアミノピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル

5



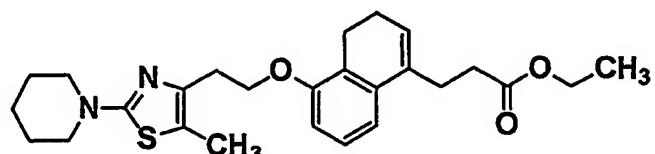
TLC : Rf 0.32(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.71(d, J=2.4Hz, 1H), 7.94(dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H),  
10 7.13(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.89(d, J=7.8Hz, 1H), 6.80(d, J=7.8Hz, 1H),  
6.47(d, J=9.0Hz, 1H), 5.87(t, J=4.5Hz, 1H), 4.23(t, J=6.6Hz, 2H), 4.13(q,  
J=7.2Hz, 2H), 3.55(q, J=7.2Hz, 4H), 2.96(t, J=6.6Hz, 2H), 2.82-2.62(m,  
4H), 2.58-2.44(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.26-2.10(m, 2H), 1.34-1.12(m, 9H)。

15 実施例 1 (17)

3-(5-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル

20

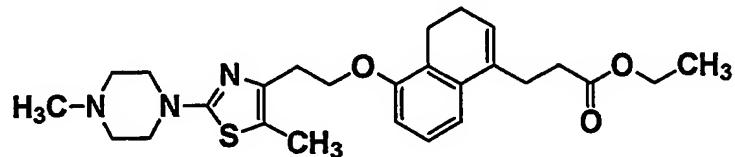


TLC : Rf 0.63(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.12(t, J=7.8Hz, 1H), 6.88(d, J=7.8Hz, 1H), 6.79(d, J=7.8Hz, 1H), 5.87(t, J=4.8Hz, 1H), 4.21(t, J=6.9Hz, 2H), 4.13(q, J=7.2Hz, 2H), 3.36(t, J=4.8Hz, 4H), 2.95(t, J=6.9Hz, 2H), 2.76(t, J=7.2Hz, 2H), 2.70(t, J=8.7Hz, 2H), 2.51(t, J=8.7Hz, 2H), 2.25(s, 3H), 2.23 – 2.14(m, 5 2H), 1.70 – 1.53(m, 6H), 1.25(t, J=7.2Hz, 3H)。

### 実施例1 (18)

3 – (5 – (2 – (2 – (4 – メチルピペラジン – 1 – イル) – 5 – メチルチアゾール – 4 – イル) エトキシ) – 3, 4 – ジヒドロナフタレン – 1 – イル) プロパン酸・エチルエステル

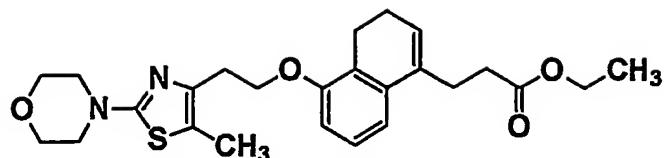


TLC : Rf 0.47(クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.13(t, J=7.8Hz, 1H), 6.88(d, J=7.8Hz, 1H), 6.79(d, J=7.8Hz, 1H), 5.87(t, J=4.5Hz, 1H), 4.21(t, J=6.9Hz, 2H), 4.13(q, J=7.2Hz, 2H), 3.41(t, J=5.1Hz, 4H), 2.96(t, J=6.9Hz, 2H), 2.76(t, J=8.1Hz, 2H), 2.69(t, J=8.4Hz, 2H), 2.55 – 2.45(m, 6H), 2.33(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.23 – 2.13(m, 2H), 1.25(t, J=7.2Hz, 3H)。

### 実施例1 (19)

3 – (5 – (2 – (2 – (モルホリン – 4 – イル) – 5 – メチルチアゾール – 4 – イル) エトキシ) – 3, 4 – ジヒドロナフタレン – 1 – イル) プロパン酸・エチルエステル

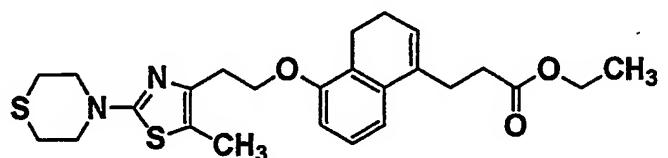


TLC : Rf 0.36(ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

**5**  $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  7.13(t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.89(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.79(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 5.87(t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 4.21(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 4.13(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.79(t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.37(t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 2.96(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.76(t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.69(t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.51(t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.27(s, 3H), 2.24 – 2.14(m, 2H), 1.25(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H).

## 10 実施例 1 (20)

3-(5-(2-(2-(チオモルホリン-4-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル



15

TLC : Rf 0.62(ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.13 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.89 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.79 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 5.87 (t,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 4.20 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 4.13 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.77 – 3.70 (m, 4H), 2.94 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.80 – 2.64 (m, 8H), 2.50 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.25 (s, 3H), 2.23 – 2.13 (m, 2H), 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。

### 実施例 1 (21)

3-(5-(2-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル

5

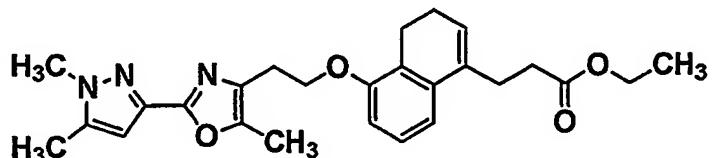


TLC : Rf 0.47(クロロホルム:メタノール=19:1);  
 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.07(d, J=1.8Hz, 1H), 8.12(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H),  
 7.21(d, J=8.1Hz, 1H), 7.14(t, J=7.8Hz, 1H), 6.89(d, J=7.8Hz, 1H), 6.80(d,  
 10 J=7.8Hz, 1H), 5.87(t, J=4.2Hz, 1H), 4.25(t, J=6.6Hz, 2H), 4.13(q, J=7.2Hz,  
 2H), 2.99(t, J=6.6Hz, 2H), 2.75(t, J=9.0Hz, 2H), 2.69(t, J=8.4Hz, 2H),  
 2.60(s, 3H), 2.50(t, J=8.4Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 2.24-2.14(m, 2H), 1.24(t,  
 J=7.2Hz, 3H)。

### 15 実施例1 (22)

3-(5-(2-(2-(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル

20

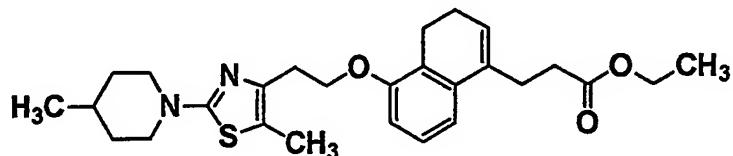


TLC : Rf 0.56(クロロホルム:メタノール=19:1);

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.12(t, J=8.1Hz, 1H), 6.88(d, J=8.1Hz, 1H), 6.79(d, J=8.1Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 5.85(m, 1H), 4.24(t, J=6.6Hz, 2H), 4.13(q, J=7.2Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 2.97(t, J=6.6Hz, 2H), 2.75(t, J=7.5Hz, 2H), 2.68(t, J=8.4Hz, 2H), 2.50(t, J=8.4Hz, 2H), 2.35(s, 3H), 2.31(s, 3H), 5 2.23 - 2.13(m, 2H), 1.25(t, J=7.2Hz, 3H)。

### 実施例1 (23)

3-(5-(2-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イ  
10 ル)プロパン酸・エチルエステル



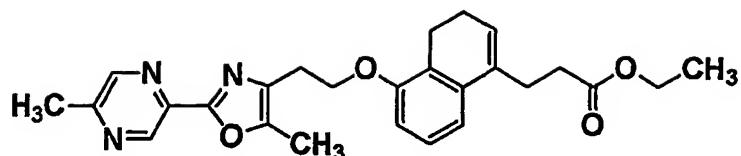
TLC : Rf 0.63(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.12(t, J=7.8Hz, 1H), 6.88(d, J=7.8Hz, 1H), 6.79(d, J=7.8Hz, 1H), 5.90-5.84(m, 1H), 4.21(t, J=6.9Hz, 2H), 4.14(q, J=7.2Hz, 2H), 3.90-3.72(m, 2H), 2.95(t, J=6.9Hz, 2H), 2.94-2.81(m, 2H), 2.80-2.65(m, 4H), 2.54-2.47(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.24-2.14(m, 2H), 1.74-1.50(m, 3H), 1.34-1.20(m, 2H), 1.25(t, J=7.2Hz, 3H), 0.96(d, J=6.6Hz, 3H)。

20

### 実施例1 (24)

3-(5-(2-(2-(5-メチルピラジン-2-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イ  
ル)プロパン酸・エチルエステル

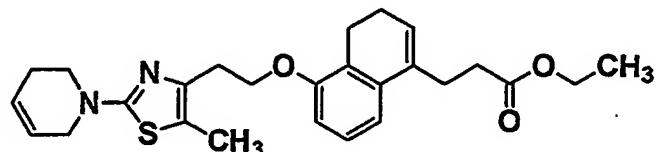


TLC : Rf 0.28(ヘキサン : 酢酸エチル=1 : 1);

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.16(m, 1H), 8.51(m, 1H), 7.13(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H),  
 5 6.90(d, J=7.8Hz, 1H), 6.79(d, J=7.8Hz, 1H), 5.87(dd, J=4.5, 4.5Hz, 1H),  
 4.28(t, J=6.3Hz, 2H), 4.13(q, J=7.2Hz, 2H), 3.03(t, J=6.3Hz, 2H),  
 2.80-2.60(m, 7H), 2.53-2.46(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.22-2.13(m, 2H),  
 1.24(t, J=7.2Hz, 3H)。

#### 10 実施例1 (25)

3-(5-(2-(2-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl)-5-methylazepin-1-yl)-4-oxo-1-azepinyl)-3,4-dihydro-1H-naphthalene-1-carboxylate ethyl ester

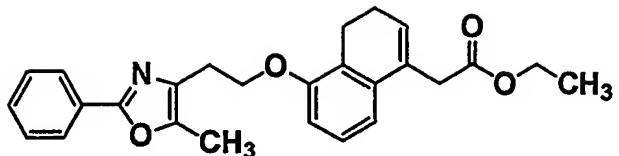


15

TLC : Rf 0.63(ヘキサン : 酢酸エチル=1 : 1)。

#### 実施例1 (26)

2-(5-(2-(2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-dihydro-1H-naphthalene-1-carboxylate ethyl ester

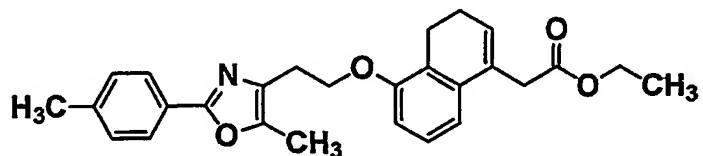


TLC : Rf 0.42(ヘキサン:酢酸エチル=3:1) ;

NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.01–7.94(m, 2H), 7.48–7.37(m, 3H), 7.11(t,  $J$ =8.0Hz, 5H), 6.82(d,  $J$ =8.0Hz, 1H), 6.80(d,  $J$ =8.0Hz, 1H), 5.98(t,  $J$ =4.6Hz, 1H), 4.25(t,  $J$ =6.6Hz, 2H), 4.12(q,  $J$ =7.2Hz, 2H), 3.42–3.39(m, 2H), 2.99(t,  $J$ =7.2Hz, 2H), 2.76(t,  $J$ =8.2Hz, 2H), 2.37(s, 3H), 2.33–2.19(m, 2H), 1.21(t,  $J$ =7.2Hz, 3H)。

#### 10 実施例 1 (27)

2-(5-(2-(2-(4-methylphenyl)-5-methyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-4-ジヒドロナフタレン-1-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)酢酸・エチルエステル



#### 15

TLC : Rf 0.57(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

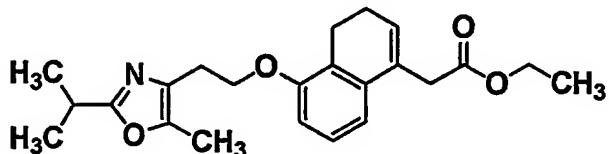
NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.86(d,  $J$ =8.1Hz, 2H), 7.23(d,  $J$ =8.1Hz, 2H), 7.10(dd,  $J$ =7.8, 7.8Hz, 1H), 6.81(m, 2H), 5.97(t,  $J$ =4.5Hz, 1H), 4.24(t,  $J$ =6.6Hz, 2H), 4.13(q,  $J$ =7.2Hz, 2H), 3.46(s, 2H), 2.98(t,  $J$ =6.6Hz, 2H), 2.76(t,  $J$ =8.4Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.27(m, 2H), 1.21(t,  $J$ =7.2Hz, 3H)。

実施例 1 (28)

2-(5-(2-(2-イソプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)酢酸・エチルエステル

ル

5

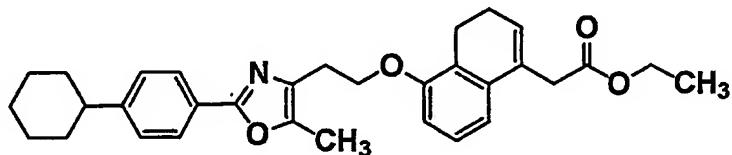


TLC : Rf 0.45(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.10 (dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.86-6.74 (m, 2H), 5.98 (dd, J=4.5, 4.5Hz, 1H), 4.15 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.15 (t, J=8.4Hz, 2H), 3.40 (d, J=1.2Hz, 2H), 2.99 (sept., J=6.9Hz, 1H), 2.88 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.74 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.31 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.22 (t, J=6.9Hz, 3H)。

実施例 1 (29)

15 2-(5-(2-(2-(4-シクロヘキシルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)酢酸・エチルエステル



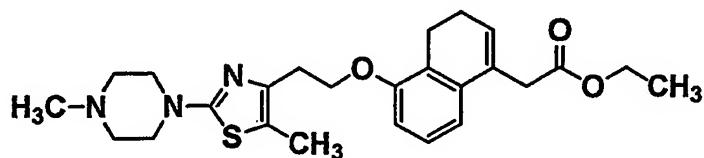
20 TLC : Rf 0.63(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.94-7.84 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.10 (dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 6.86-6.76 (m, 2H), 5.98 (t, J=4.5Hz, 1H), 4.24 (t, J=6.6Hz, 2H),

4.12(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.40(d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 2H), 2.98(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.76(t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 2.53(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.32-2.20(m, 2H), 1.96-1.70(m, 5H), 1.54-1.26(m, 5H), 1.21(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。

### 5 実施例1 (30)

2-(5-(2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)酢酸・エチルエステル

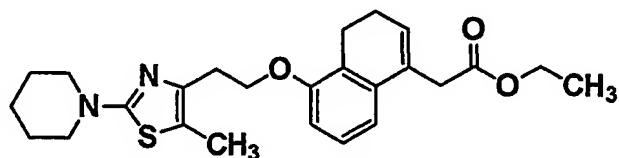


10

TLC :  $R_f$  0.21(メタノール:酢酸エチル=1:10);  
 NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.10(dd,  $J=8.1, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.81(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.79(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 5.98(brt, 1H), 4.20(t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 4.13(q,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 3.44-3.36(m, 6H), 2.96(t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 2.76(dd,  $J=8.4, 8.4\text{Hz}$ , 2H), 2.50(m, 4H), 2.33(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.31-2.21(m, 2H), 1.22(t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H)。

### 実施例1 (31)

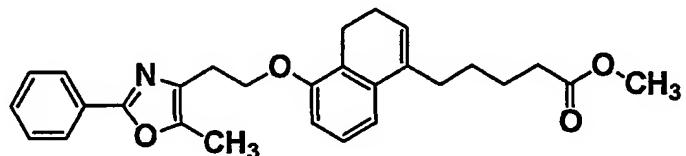
2-(5-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)酢酸・エチルエステル



TLC : Rf 0.58(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;  
 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.10(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.85-6.76(m, 2H), 5.98(dd, J=4.8, 4.8Hz, 1H), 4.20(t, J=6.6Hz, 2H), 4.13(q, J=7.2Hz, 2H), 3.40(m, 5H), 3.36(m, 4H), 2.95(t, J=6.6Hz, 2H), 2.76(dd, J=8.4, 8.4Hz, 2H), 2.33-2.20(m, 2H), 2.24(s, 3H), 1.70-1.54(m, 6H), 1.20(t, J=7.2Hz, 3H)。

### 実施例1 (32)

5-(5-(2-(2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ペンタン酸・メチルエステル



TLC : Rf 0.52(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;  
 15 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.02-7.94(m, 2H), 7.48-7.37(m, 3H), 7.12(t, J=8.0Hz, 1H), 6.87(d, J=8.0Hz, 1H), 6.79(d, J=8.0Hz, 1H), 5.84(t, J=4.4Hz, 1H), 4.25(t, J=6.6Hz, 2H), 3.65(s, 3H), 2.99(t, J=6.6Hz, 2H), 2.71(t, J=7.8Hz, 2H), 2.43(t, J=7.6Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 2.32(t, J=7.8Hz, 2H), 2.25-2.11(m, 2H), 1.86-1.44(m, 4H)。

20

### 実施例1 (33)

5-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ペンタン酸・メチルエステル

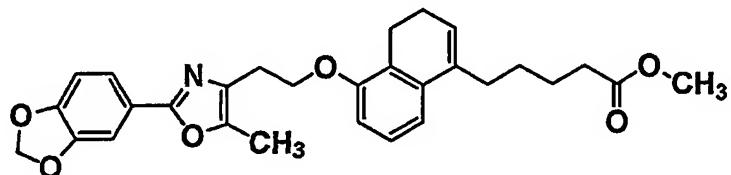


TLC : Rf 0.41(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

<sup>5</sup> NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.85 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.25 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.10 (m, 1H), 6.90–6.65 (m, 2H), 5.85 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 4.25 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 3.65 (s, 3H), 3.00 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 2.70 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 2.50–2.10 (m, 12H), 1.80–1.50 (m, 4H).

### 実施例 1 (3-4)

10 5-(5-(2-(2-(1,3-ジオキサインダン-5-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ペンタン酸・メチルエステル



15

TLC : Rf 0.31(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.55 (dd,  $J=8$ , 1Hz, 1H), 7.45 (d,  $J=1$ Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J=7.5$ , 7.5Hz, 1H), 6.90–6.85 (m, 3H), 6.00 (s, 2H), 5.85 (t,  $J=7$ Hz, 1H), 4.20 (t,  $J=6.5$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.00 (t,  $J=6.5$ Hz, 2H), 2.70, (t,  $J=8$ Hz, 2H), 2.50–2.10 (m, 9H), 1.80–1.50 (m, 4H)。  
20

### 実施例 1 (35)

5 - (5 - (2 - (2 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ) - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 1 - イル) ペンタン酸・メチルエステル



5

TLC : Rf 0.33(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.80(d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.10(m, 1H), 6.90-6.70(m, 4H), 5.85(m, 1H), 4.20(t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.65(s, 3H), 3.00(s, 6H), 2.95(m, 2H), 2.70(m, 2H), 2.50-2.10(m, 6H), 1.80-1.50(m, 4H)。

10

### 実施例 1 (36)

2, 2 - ジメチル - 3 - (5 - (2 - (2 - フェニル - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ) - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 1 - イル) プロパン酸・メチルエステル

15

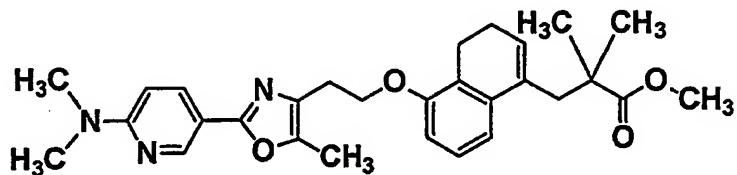


TLC : Rf 0.62(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.02 - 7.94(m, 2H), 7.48 - 7.34(m, 3H), 7.08(t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.90(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.77(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 5.83(t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 4.24(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.46(s, 3H), 2.99(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.71(s, 2H), 2.68(t,  $J=5.1\text{Hz}$ , 2H), 2.37(s, 3H), 2.19 - 2.09(m, 2H), 1.13(s, 6H)。

実施例1 (37)

2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-5 ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル



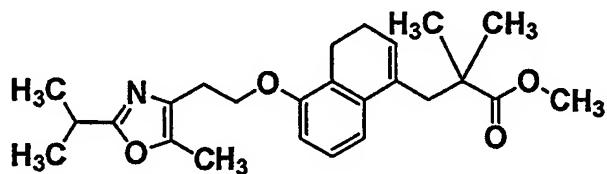
TLC : Rf 0.38(ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

10 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.73(d, J=2.4Hz, 1H), 7.99(dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 7.08(dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 6.90(d, J=8.1Hz, 1H), 6.77(d, J=8.1Hz, 1H), 6.52(d, J=9.0Hz, 1H), 5.83(t, J=4.5Hz, 1H), 4.23(t, J=6.6Hz, 2H), 3.46(s, 3H), 3.14(s, 6H), 2.96(t, J=6.6Hz, 2H), 2.71(s, 2H), 2.68(t, J=8.1Hz, 2H), 2.34(s, 3H), 2.17-2.10(m, 2H), 1.13(s, 6H)。

15

実施例1 (38)

2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-イソプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル



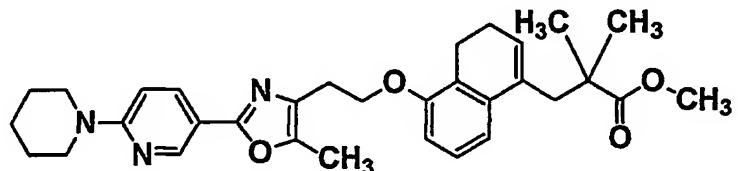
20

TLC : Rf 0.63(ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.08 (dd, J=8.4, 7.8Hz, 1H), 6.89 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.83 (m, 1H), 4.16 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.99 (quint., J=7.2Hz, 1H), 2.89 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.66 (t, J=8.1Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.80-2.40 (m, 2H), 1.31 (d, J=7.2Hz, 6H), 1.14 (s, 5 6H)。

#### 実施例 1 (39)

2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(6-(ピリジン-1-イル)  
ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-  
10 3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル



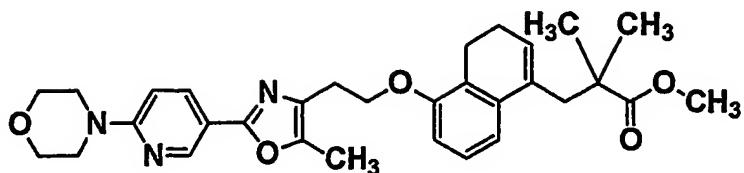
TLC : Rf 0.38(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.73 (dd, J=2.4, 0.6Hz, 1H), 7.98 (dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 7.08 (dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.90 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.77 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.65 (dd, J=9.0, 0.6Hz, 1H), 5.83 (t, J=4.5Hz, 1H), 4.22 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.68-3.54 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 2.96 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.78-1.54 (m, 6H), 20 1.13 (s, 6H)。

#### 実施例 1 (40)

2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(6-(モルホリン-4-イル)  
ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-

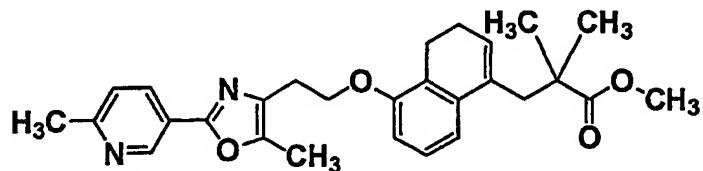
## 3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル) プロパン酸・メチルエステル



5 TLC : Rf 0.65(クロロホルム:メタノール=8:1);  
 NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.76(dd,  $J=2.4, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.04(dd,  $J=9.0, 2.4\text{Hz}$ , 1H),  
 7.08(dd,  $J=7.8, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.90(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.77(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H),  
 6.65(dd,  $J=9.0, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 5.83(t,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 4.23(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H),  
 3.86-3.78(m, 4H), 3.64-3.54(m, 4H), 3.46(s, 3H), 2.97(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H),  
 10 2.76-2.62(m, 4H), 2.35(s, 3H), 2.13(m, 2H), 1.78-1.54(m, 2H), 1.14(s,  
 6H)。

実施例 1 (4.1)

2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル) プロパン酸・メチルエステル



20 TLC : Rf 0.53(ヘキサン:酢酸エチル=1:1);  
 NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9.08(d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 8.12(dd,  $J=8.1, 1.8\text{Hz}$ , 1H),  
 7.22(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.08(dd,  $J=8.1, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.90(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H),

6.77(d, J=8.1Hz, 1H), 5.83(t, J=4.5Hz, 1H), 4.24(t, J=6.6Hz, 2H), 2.99(t, J=6.6Hz, 2H), 2.71(s, 2H), 2.67(t, J=8.1Hz, 2H), 2.61(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.14(m, 2H), 1.13(s, 6H)。

### 5 実施例1 (4.2)

2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(モルホリン-4-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル

10



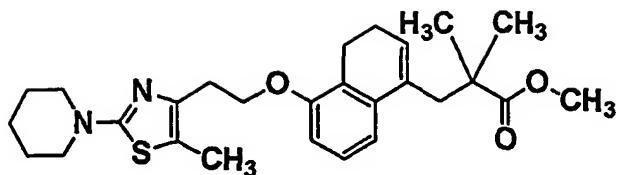
10

TLC : Rf 0.40(ヘキサン:酢酸エチル=5:1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.08(dd, J=8.1, 7.8Hz, 1H), 6.89(d, J=7.8Hz, 1H), 6.76(d, J=8.1Hz, 1H), 5.83(t, J=4.8Hz, 1H), 4.20(t, J=6.9Hz, 2H), 3.79(t, J=4.8Hz, 4H), 3.37(t, J=4.8Hz, 4H), 2.96(t, J=6.9Hz, 2H), 2.71(s, 2H), 2.67(t, J=7.2Hz, 2H), 2.27(s, 3H), 2.17-2.10(m, 2H), 1.14(s, 6H)。

### 実施例1 (4.3)

2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル



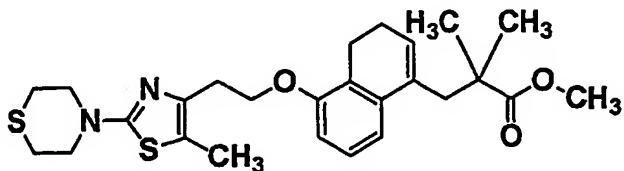
TLC : Rf 0.90(ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

$\delta$  7.07 (dd,  $J=7.8, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.89 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H),

5 6.76(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 5.83(t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 4.20(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.46(s, 3H), 3.36(m, 4H), 2.95(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.71(s, 2H), 2.68(t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 2.25(s, 3H), 2.17-2.10(m, 2H), 1.61(m, 6H), 1.14(s, 6H).

### 実施例 1 (44)

10 2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(チオモルホリン-4-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル



15

TLC : Rf 0.76(ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  7.08(dd,  $J=8.1, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.89(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H),

6.75(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 5.83(t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 4.19(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H),

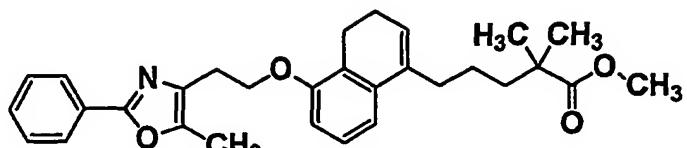
3.76–3.73 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 2.94 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.71–2.67 (m, 8H),

20 2.25(s, 3H), 2.17-2.10(m, 2H), 1.14(s, 6H).

### 実施例 1 (4 5)

2, 2-ジメチル-5-(5-(2-(2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ペニタン酸・メチルエステル

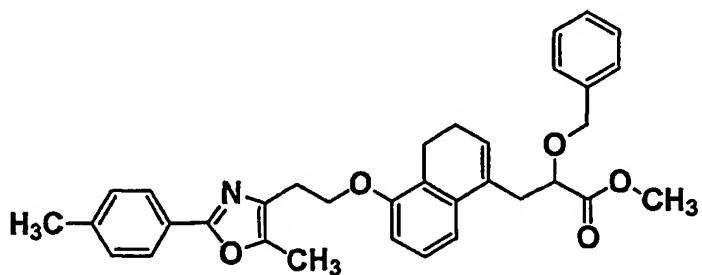
5



TLC : R<sub>f</sub> 0.68(ヘキサン:酢酸エチル=2:1);  
 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.02-7.94(m, 2H), 7.48-7.37(m, 3H), 7.11(t, J=7.8Hz, 1H), 6.85(d, J=7.8Hz, 1H), 6.78(d, J=7.8Hz, 1H), 5.82(t, J=4.4Hz, 1H),  
 10 4.25(t, J=6.6Hz, 2H), 3.59(s, 3H), 2.99(t, J=6.6Hz, 2H), 2.71(t, J=7.6Hz, 2H), 2.44-2.32(m, 2H), 2.24-2.11(m, 2H), 1.65-1.33(m, 4H), 1.14(s, 6H)。

#### 実施例 1 (4 6)

2-ベンジルオキシー-3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル



TLC : R<sub>f</sub> 0.27(ヘキサン:酢酸エチル=4:1);  
 20 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.87(m, 2H), 7.26-7.18(m, 7H), 7.08(dd, J=8.1, 8.1Hz,

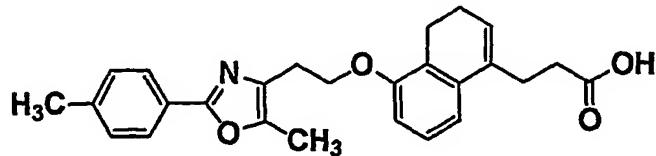
1H), 6.84(d, J=8.1Hz, 1H), 6.79(d, J=8.1Hz, 1H), 5.95(dd, J=4.5, 4.5Hz, 1H), 4.63(d, J=11.7Hz, 1H), 4.34(d, J=11.7Hz, 1H), 4.26(t, J=6.6Hz, 2H), 4.16(dd, J=9.0, 3.6Hz, 1H), 3.70(s, 3H), 3.04-2.58(m, 6H), 2.38(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.24-2.14(m, 2H)。

5

実施例2

3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸

10



10

実施例1で製造した化合物(950mg)をメタノール(8.0ml)およびテトラヒドロフラン(8.0ml)に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液(3.3ml)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に冷1N塩酸を加えて酸性15にした後、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下乾燥した。残渣を酢酸エチルおよびテトラヒドロフランの混合溶媒で再結晶し、下記物性値を有する本発明化合物(745mg)を得た。

TLC : Rf 0.63(クロロホルム:メタノール=8:1) ;

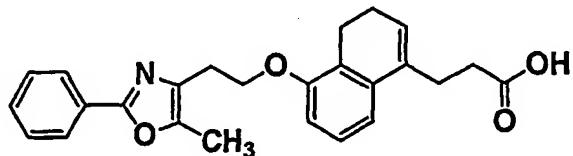
20 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.79(d, J=8.2Hz, 2H), 7.29(d, J=8.2Hz, 2H), 7.14(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 6.97-6.78(m, 2H), 5.84(brt, 1H), 4.19(t, J=5.8Hz, 2H), 2.91(t, J=5.8Hz, 2H), 2.75-2.20(m, 6H), 2.33(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.20-1.94(m, 2H)。

実施例2(1)～実施例2(4)

実施例1で製造した化合物の代わりに実施例1(1)～実施例1(9)、実施例1(11)～実施例1(27)および実施例1(32)～実施例1(46)で製造した化合物を用いて、実施例2と同様の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換することにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例2(1)

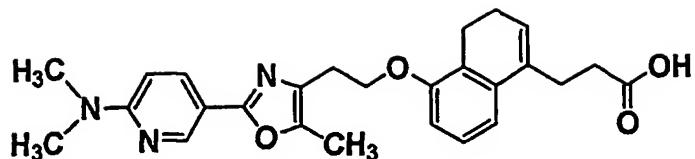
3-(5-(2-(2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸



TLC : R<sub>f</sub> 0.51(クロロホルム:メタノール=10:1);  
 15 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.02-7.94(m, 2H), 7.46-7.37(m, 3H), 7.13(t, J=8.0Hz, 1H), 6.88(d, J=8.0Hz, 1H), 6.81(d, J=8.0Hz, 1H), 5.89(brt, J=4.6Hz, 1H), 4.25(t, J=6.6Hz, 2H), 3.00(t, J=6.6Hz, 2H), 2.83-2.52(m, 6H), 2.37(s, 3H), 2.27-2.12(m, 2H)。

実施例2(2)

3-(5-(2-(2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸

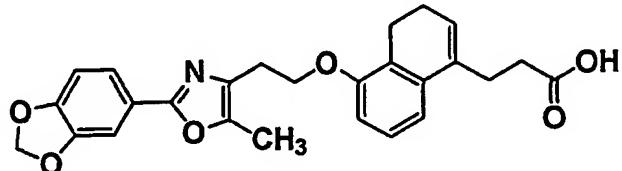


TLC : Rf 0.47(クロロホルム：メタノール=10:1) ;  
 NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.73(dd,  $J=2.4, 0.4\text{Hz}$ , 1H), 8.00(dd,  $J=9.0, 2.4\text{Hz}$ , 1H),  
 5 7.12(t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.89(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.80(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.53(dd,  
 $J=9.0, 0.4\text{Hz}$ , 1H), 5.89(brt,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 4.23(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.14(s,  
 6H), 2.97(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.83-2.52(m, 6H), 2.34(s, 3H), 2.26-2.12(m,  
 2H)。

#### 10 実施例2(3)

3-(5-(2-(1,3-ジオキサンダン-5-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸

15

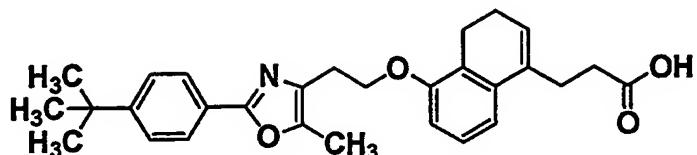


TLC : Rf 0.61(クロロホルム：メタノール=8:1) ;  
 NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.43(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.35(s, 1H), 7.14(dd,  $J=8.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.01(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.96-6.75(m, 2H), 6.09(s, 2H), 5.84(brt,  
 20 1H), 4.18(t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.90(t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.75-2.20(m, 6H),  
 2.31(s, 3H), 2.20-1.94(m, 2H)。

実施例 2 (4)

3-(5-(2-(2-(4-t-ブチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸

5

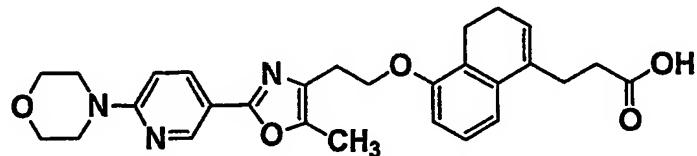


TLC : R<sub>f</sub> 0.47(クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.90(d, J=8.6Hz, 2H), 7.44(d, J=8.6Hz, 2H), 7.12(dd, J=7.8, 7.6Hz, 1H), 6.88(d, J=7.6Hz, 1H), 6.80(d, J=7.8Hz, 1H), 5.88(t, J=6.6Hz, 1H), 4.24(t, J=6.4Hz, 2H), 2.99(t, J=6.4Hz, 2H), 2.84-2.50(m, 6H), 2.35(s, 3H), 2.19(m, 2H), 1.33(s, 9H)。

実施例 2 (5)

3-(5-(2-(2-(6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸



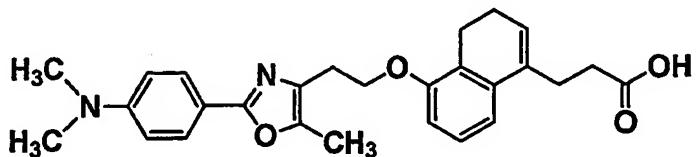
TLC : R<sub>f</sub> 0.32(クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.61(d, J=2.4Hz, 1H), 7.97(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.13(dd, J=8.4, 7.4Hz, 1H), 6.96-6.82(m, 3H), 5.84(t, J=4.4Hz, 1H), 4.17(t, J=6.4Hz, 2H), 3.68(m, 4H), 3.53(m, 4H), 2.89(t, J=6.4Hz, 2H),

2.69-2.45(m, 4H), 2.43-2.28(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.10(m, 2H)。

実施例2(6)

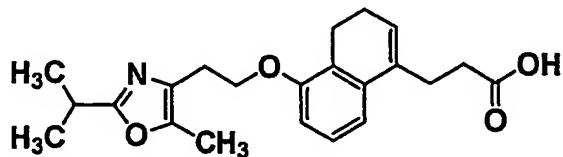
5 3-(5-(2-(2-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸



TLC : Rf 0.50(クロロホルム:メタノール=9:1);  
 10 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.80(d, J=9Hz, 2H), 7.15(m, 1H), 6.90-6.70(m, 4H),  
 5.90(t, J=4Hz, 1H), 4.25(t, J=7Hz, 2H), 3.00(s, 6H), 2.95(t, J=7Hz, 2H),  
 2.80-2.50(m, 6H), 2.35(s, 3H), 2.20(m, 2H)。

実施例2(7)

15 3-(5-(2-(2-イソプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸

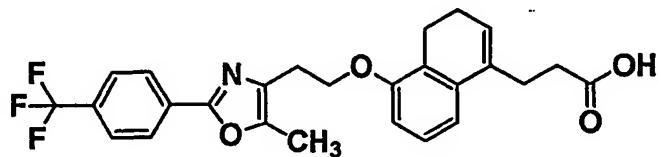


20 TLC : Rf 0.43(クロロホルム:メタノール=9:1);  
 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.15(dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 6.85(d, J=7.5Hz, 1H),  
 6.80(d, J=7.5Hz, 1H), 5.90(t, J=4Hz, 1H), 4.20(t, J=6Hz, 2H), 3.00(m,

1H), 2.90(t, J=6Hz, 2H), 2.75(m, 2H), 2.65(t, J=8.5Hz, 2H), 2.55(t, J=8.5Hz, 2H), 2.20(s, 3H), 2.20(m, 2H), 1.30(d, J=6Hz, 6H)。

実施例2(8)

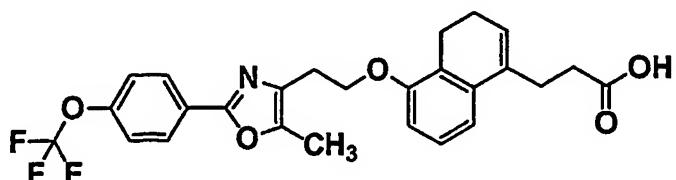
5 3-(5-(2-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸



10 TLC : Rf 0.60(クロロホルム:メタノール=9:1);  
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.10(d, J=8Hz, 2H), 7.85(d, J=8Hz, 2H), 7.15(dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.95-6.85(m, 2H), 5.85(m, 1H), 4.20(t, J=6Hz, 2H), 2.95(t, J=6Hz, 2H), 2.70-2.50(m, 4H), 2.40(s, 3H), 2.40(m, 2H), 2.10(m, 2H)。

15 実施例2(9)

3-(5-(2-(2-(4-トリフルオロメチルオキシフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸



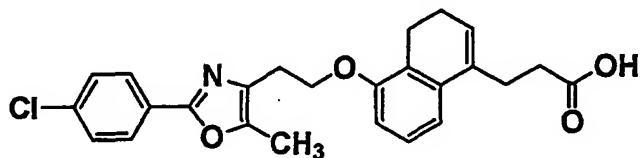
20

TLC : Rf 0.51(クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.00(d, J=9Hz, 2H), 7.50(d, J=9Hz, 2H), 7.15(dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.95-6.85(m, 2H), 5.85(m, 1H), 4.20(t, J=6Hz, 2H), 2.95(t, J=6Hz, 2H), 2.70-2.50(m, 4H), 2.40(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.10(m, 2H)。

### 5 実施例2(10)

3-(5-(2-(2-(4-クロロフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸



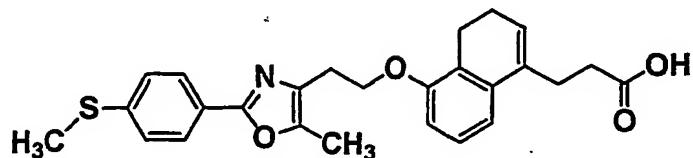
10 TLC : Rf 0.60(クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.95(d, J=8Hz, 2H), 7.60(d, J=8Hz, 2H), 7.15(dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.95(d, J=8Hz, 1H), 6.90(d, J=8Hz, 1H), 5.85(t, J=4Hz, 1H), 4.20(t, J=6Hz, 2H), 2.95(t, J=6Hz, 2H), 2.65-2.50(m, 6H), 2.40(s, 3H), 2.10(m, 2H)。

15

### 実施例2(11)

3-(5-(2-(2-(4-メチルチオフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸



20

TLC : Rf 0.49(クロロホルム:メタノール=9:1) ;

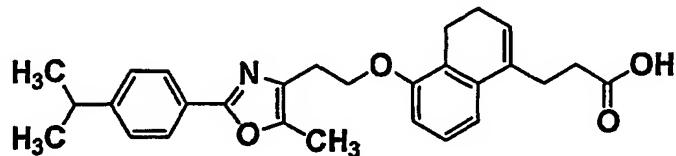
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.80 (d, J=8Hz, 2H), 7.35 (d, J=8Hz, 2H), 7.15 (dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.95 (d, J=8Hz, 1H), 6.90 (d, J=8Hz, 1H), 5.85 (t, J=4Hz, 1H), 4.20 (t, J=7Hz, 2H), 2.95 (t, J=7Hz, 2H), 2.65-2.55 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.10 (m, 2H)。

5

実施例2(12)

3-(5-(2-(2-(4-イソプロピルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸

10

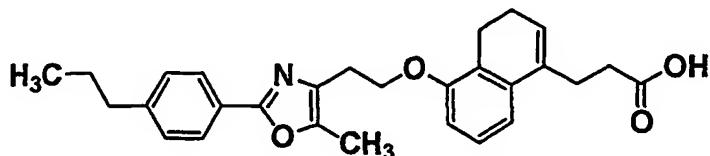


TLC : Rf 0.58 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.80 (d, J=8Hz, 2H), 7.35 (d, J=8Hz, 2H), 7.15 (dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.90 (d, J=8Hz, 1H), 6.85 (d, J=8Hz, 1H), 5.85 (t, J=4Hz, 1H), 4.20 (t, J=6Hz, 2H), 3.00-2.90 (m, 3H), 2.65-2.50 (m, 4H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.20 (d, J=8Hz, 6H)。

実施例2(13)

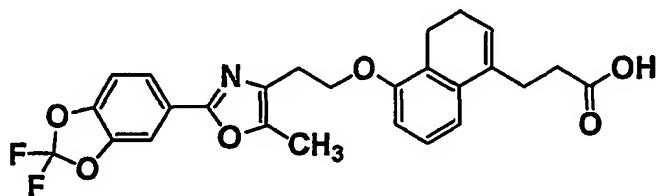
3-(5-(2-(2-(4-propylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)-3,4-dihydrophthalen-1-yl)プロパン酸



TLC : Rf 0.53(クロロホルム:メタノール=9:1) ;  
 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.80(d, J=8Hz, 2H), 7.30(d, J=8Hz, 2H), 7.15(dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.90(d, J=8Hz, 1H), 6.85(d, J=8Hz, 1H), 5.85(t, J=4Hz, 1H),  
 5 4.20(t, J=6Hz, 2H), 2.95(t, J=6Hz, 2H), 2.65-2.50(m, 8H), 2.40-2.35(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.10(m, 2H), 0.90(t, J=8Hz, 3H)。

## 実施例2 (14)

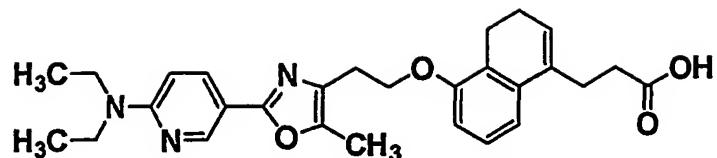
3-(5-(2-(2-(2-ジフルオロー-1, 3-ジオキサインダン  
-5-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-  
ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸



TLC : Rf 0.51(クロロホルム：メタノール=9:1)；  
 15 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.85(m, 1H), 7.80(m, 1H), 7.55(d, J=8Hz, 1H), 7.15(dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.90(d, J=8Hz, 1H), 6.85(d, J=8Hz, 1H), 5.85(t, J=4Hz, 1H), 4.20(t, J=7Hz, 2H), 2.95(t, J=7Hz, 2H), 2.65-2.50(m, 4H), 2.40-2.35(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.10(m, 2H)。

## 20 実施例2 (15)

3-(5-(2-(2-(6-ジエチルアミノピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸



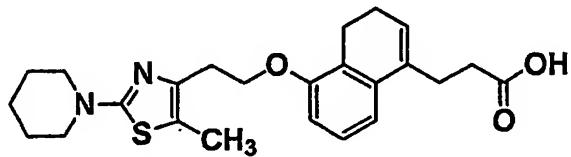
TLC : Rf 0.54(クロロホルム:メタノール=8:1);

<sup>5</sup> NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.56(d, J=2.4Hz, 1H), 7.88(dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 7.13(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.89(d, J=7.8Hz, 1H), 6.86(d, J=7.8Hz, 1H), 6.65(d, J=9.0Hz, 1H), 5.84(dd, J=4.2, 4.2Hz, 1H), 4.17(t, J=6.3Hz, 2H), 3.51(q, J=6.9Hz, 4H), 3.32(brs, 1H), 2.88(t, J=6.9Hz, 2H), 2.70–2.46(m, 4H), 2.36(t, J=7.2Hz, 2H), 2.30(s, 3H), 2.18–2.00(m, 2H), 1.10(t, J=6.9Hz, 6H).

10

## 実施例 2 (16)

3-(5-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・塩酸塩



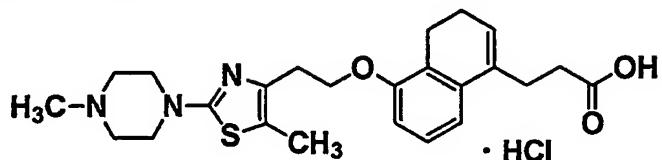
15

TLC : Rf 0.55(クロロホルム：メタノール=9:1)；

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  12.10 (br, 1H), 7.13 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.87 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 5.85 (t,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 4.13 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H),  
 20 3.39 – 3.22 (m, 4H), 2.83 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.61 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.55 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.36 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.18 (s, 3H), 2.14 – 2.04 (m, 2H), 1.58 – 1.48 (m, 6H).

実施例2 (17)

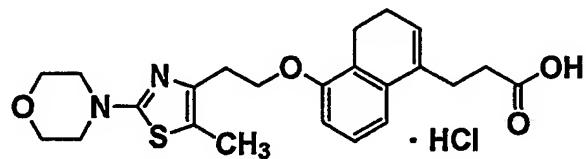
3-(5-(2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イ  
5ル)プロパン酸・塩酸塩



TLC : Rf 0.30(クロロホルム：メタノール=9:1) ;  
 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.05(br, 1H), 7.13(t, J=8.1Hz, 1H), 6.86(d, J=8.1Hz,  
 1H), 6.85(d, J=8.1Hz, 1H), 5.85(t, J=4.2Hz, 1H), 4.13(t, J=6.6Hz, 2H),  
 3.27(t, J=4.8Hz, 4H), 2.84(t, J=6.6Hz, 2H), 2.61(t, J=7.5Hz, 2H), 2.55(t,  
 J=8.1Hz, 2H), 2.41 - 2.32(m, 6H), 2.19(s, 6H), 2.14 - 2.04(m, 2H)。

実施例2 (18)

15 3-(5-(2-(2-(モルホリン-4-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・塩酸塩



20 TLC : Rf 0.45(クロロホルム：メタノール=9:1) ;  
 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.02(br, 1H), 7.13(t, J=7.8Hz, 1H), 6.86(d, J=7.8Hz,  
 1H), 6.85(d, J=7.8Hz, 1H), 5.85(t, J=4.2Hz, 1H), 4.14(t, J=6.3Hz, 2H),

3.66(t, J=4.8Hz, 4H), 3.25(t, J=4.8Hz, 4H), 2.85(t, J=6.3Hz, 2H), 2.61(t, J=7.5Hz, 2H), 2.55(t, J=8.1Hz, 2H), 2.36(t, J=8.1Hz, 2H), 2.20(s, 3H), 2.14 - 2.04(m, 2H)。

### 5 実施例2(19)

3-(5-(2-(2-(チオモルホリン-4-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・塩酸塩



10

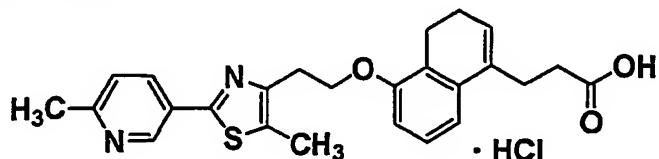
TLC : Rf 0.45(クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.09(br, 1H), 7.13(t, J=7.8Hz, 1H), 6.86(d, J=7.8Hz, 1H), 6.85(d, J=7.8Hz, 1H), 5.85(t, J=4.2Hz, 1H), 4.14(t, J=6.6Hz, 2H), 3.67 - 3.58(m, 4H), 2.84(t, J=6.6Hz, 2H), 2.66 - 2.49(m, 8H), 2.36(t,

15 J=8.1Hz, 2H), 2.19(s, 3H), 2.15 - 2.05(m, 2H)。

### 実施例2(20)

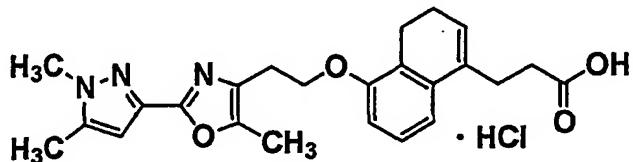
3-(5-(2-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イ  
20 ル)プロパン酸・塩酸塩



TLC : Rf 0.48(クロロホルム：メタノール=9:1) ;  
 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.09(br, 1H), 8.94(d, J=2.1Hz, 1H), 8.11(dd, J=8.1, 2.1Hz, 1H), 7.37(d, J=8.1Hz, 1H), 7.14(t, J=8.1Hz, 1H), 6.90(d, J=8.1Hz, 1H), 6.85(d, J=8.1Hz, 1H), 5.84(t, J=4.2Hz, 1H), 4.20(t, J=6.0Hz, 2H), 5 2.93(t, J=6.0Hz, 2H), 2.61(t, J=7.5Hz, 2H), 2.56(t, J=8.4Hz, 2H), 2.51(s, 3H), 2.40(t, J=7.5Hz, 2H), 2.35(s, 3H), 2.14 - 2.04(m, 2H)。

### 実施例2 (21)

3-(5-(2-(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・塩酸塩

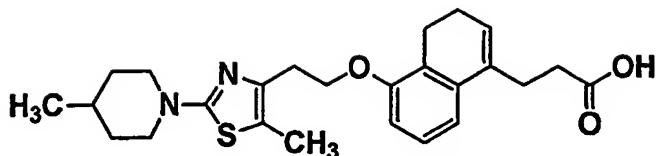


TLC : Rf 0.39(クロロホルム：メタノール=9:1) ;  
 15 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.09(br, 1H), 7.14(t, J=8.1Hz, 1H), 6.89(d, J=8.1Hz, 1H), 6.86(d, J=8.1Hz, 1H), 6.45(s, 1H), 5.84(t, J=4.2Hz, 1H), 4.17(t, J=6.3Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 2.88(t, J=6.3Hz, 2H), 2.61(t, J=7.5Hz, 2H), 2.54(t, J=7.8Hz, 2H), 2.36(t, J=7.5Hz, 2H), 2.28(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.14 - 2.04(m, 2H)。

20

### 実施例2 (22)

3-(5-(2-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸

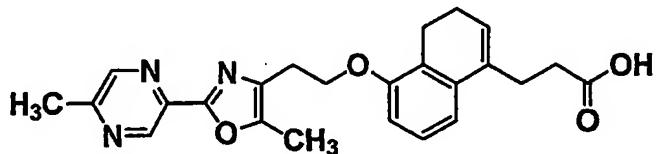


TLC : Rf 0.55(酢酸エチル) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.04(t, J=7.8Hz, 1H), 6.77(d, J=7.8Hz, 1H), 6.76(d, 5 J=7.8Hz, 1H), 5.78-5.72(m, 1H), 4.04(t, J=6.6Hz, 2H), 3.70-3.58(m, 2H), 2.84-2.74(m, 2H), 2.80(bs, 1H), 2.74(t, J=6.6Hz, 2H), 2.55-2.40(m, 4H), 2.30-2.23(m, 2H), 2.08(s, 3H), 2.05-1.95(m, 2H), 1.60-1.35(m, 3H), 1.14-0.94(m, 2H), 0.80(d, J=6.6Hz, 3H)。

## 10 実施例2(23)

3-(5-(2-(5-メチルピラジン-2-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸



## 15

TLC : Rf 0.51(クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.08(br, 1H), 9.06(m, 1H), 8.60(m, 1H), 7.14(dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 6.90(d, J=8.1Hz, 1H), 6.86(d, J=8.1Hz, 1H), 5.84(dd, J=4.5, 4.5Hz, 1H), 4.22(t, J=6.3Hz, 2H), 2.97(t, J=6.3Hz, 2H), 2.65-20 2.52(m, 7H), 2.38(s, 3H), 2.40-2.32(m, 2H), 2.13-2.04(m, 2H)。

## 実施例2(24)

3-(5-(2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸

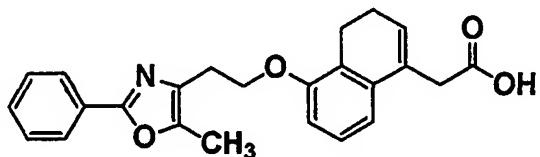


5

TLC : Rf 0.40(クロロホルム:メタノール=9:1);  
 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.12(t, J=7.8Hz, 1H), 6.87(d, J=7.8Hz, 1H), 6.80(d, J=7.8Hz, 1H), 5.92-5.84(m, 2H), 5.78-5.70(m, 1H), 4.21(t, J=6.9Hz, 2H), 3.86(dt, J=5.4, 2.7Hz, 2H), 3.54(t, J=5.7Hz, 2H), 2.97(t, J=6.9Hz, 2H), 10 2.80-1.60(br, 1H), 2.80-2.72(m, 2H), 2.70(t, J=8.1Hz, 2H), 2.60-2.54(m, 2H), 2.30-2.18(m, 4H), 2.26(s, 3H)。

### 実施例2(25)

2-(5-(2-(2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)酢酸

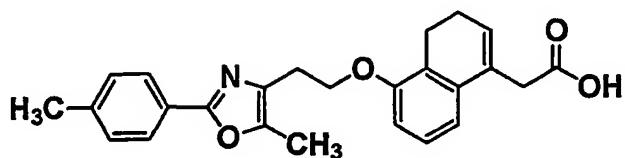


TLC : Rf 0.54(クロロホルム:メタノール=10:1);  
 20 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.01-7.92(m, 2H), 7.48-7.36(m, 3H), 7.09(t, J=8.0Hz, 1H), 6.83(d, J=8.0Hz, 1H), 6.76(d, J=8.0Hz, 1H), 6.00(t, J=4.8Hz, 1H), 4.20(t, J=6.4Hz, 2H), 3.43(brs, 2H), 2.98(t, J=6.4Hz, 2H), 2.75(t,

$J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 2.35(s, 3H), 2.32–2.18(m, 2H)。

実施例2(26)

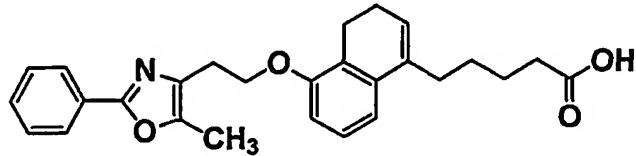
2-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)酢酸



TLC : R<sub>f</sub> 0.45(クロロホルム:メタノール=10:1);  
 10 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.86(d, J=8.1Hz, 2H), 7.22(d, J=8.1Hz, 2H), 7.09(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.83(d, J=7.8Hz, 1H), 6.78(d, J=7.8Hz, 1H), 6.00(t, J=4.5Hz, 1H), 4.02(t, J=6.6Hz, 2H), 3.44(s, 2H), 2.97(t, J=6.6Hz, 2H), 2.75(t, J=6.6Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.26(m, 2H)。

15 実施例2(27)

5-(5-(2-(2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ペンタン酸

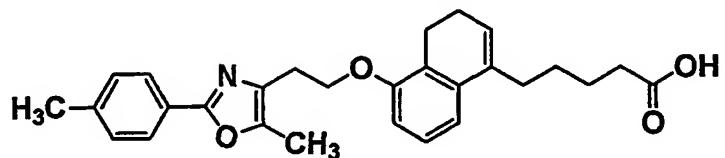


20 TLC : R<sub>f</sub> 0.55(クロロホルム:メタノール=9:1);  
 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.02–7.94(m, 2H), 7.48–7.37(m, 3H), 7.12(t, J=8.0Hz, 1H), 6.87(t, J=8.0Hz, 1H), 6.79(d, J=8.0Hz, 1H), 5.84(t, J=4.6Hz, 1H),

4.25(t, J=6.4Hz, 2H), 3.00(t, J=6.4Hz, 2H), 2.71(t, J=7.4Hz, 2H),  
2.50-2.30(m, 7H), 2.25-2.10(m, 2H), 1.78-1.45(m, 4H)。

実施例2(28)

5 5-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ペンタン酸

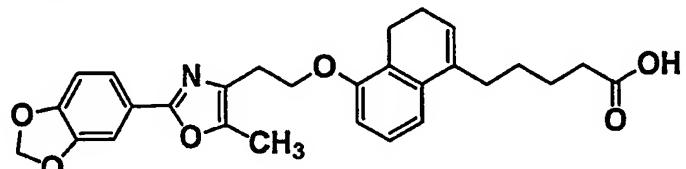


10 TLC : Rf 0.27(クロロホルム:メタノール=20:1);  
NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.85(d, J=8Hz, 2H), 7.20(d, J=8Hz, 2H), 7.15(dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.85(d, J=8Hz, 1H), 6.80(d, J=8Hz, 1H), 5.85(t, J=7Hz, 1H), 4.25(t, J=7Hz, 2H), 3.00(t, J=7Hz, 2H), 2.70(t, J=8Hz, 2H), 2.50-2.30(m, 4H), 2.40(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.20(m, 2H), 1.80-1.50(m, 4H)。

15

実施例2(29)

5-(5-(2-(2-(1,3-ジオキサンダン-5-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ペンタン酸



20

TLC : Rf 0.20(クロロホルム:メタノール=20:1);

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.55 (dd, J=8Hz, 1H), 7.45 (d, J=1Hz, 1H), 7.15 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 6.90 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.85 (d, J=8Hz, 1H), 6.80 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.85 (t, J=4Hz, 1H), 4.20 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.95 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.70 (t, J=8Hz, 2H), 2.50-2.20 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 5 2.20 (m, 2H), 1.80-1.45 (m, 4H)。

### 実施例2(30)

5-(5-(2-(2-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)

10 ペンタン酸

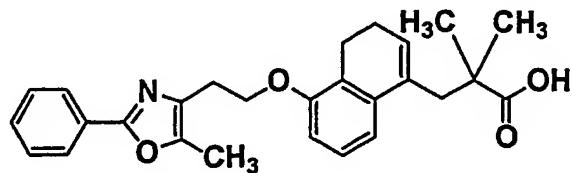


TLC : Rf 0.55 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.80 (d, J=8Hz, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.90-6.70 (m, 4H), 15 5.85 (m, 1H), 4.20 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.95 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.50-2.10 (m, 6H), 1.80-1.50 (m, 4H)。

### 実施例2(31)

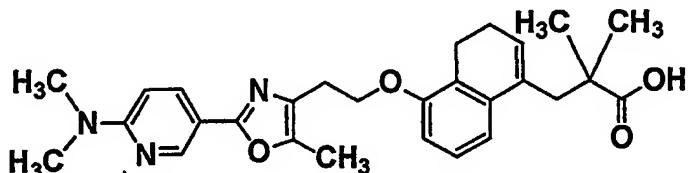
2,2-ジメチル-3-(5-(2-(2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸



TLC : Rf 0.35(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;  
 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.07(br, 1H), 7.93 - 7.86(m, 2H), 7.53 - 7.42(m, 3H),  
 7.09(t, J=8.1Hz, 1H), 6.95(d, J=8.1Hz, 1H), 6.86(d, J=8.1Hz, 1H), 5.84(t,  
 5 J=4.2Hz, 1H), 4.19(t, J=6.3Hz, 2H), 2.93(t, J=6.3Hz, 2H), 2.65(s, 2H),  
 2.55(t, J=7.8Hz, 2H), 2.34(s, 3H), 2.08 - 1.98(m, 2H), 0.99(s, 6H)。

実施例2 (32)

2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(6-ジメチルアミノピリジン  
 10 -3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-  
 ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸

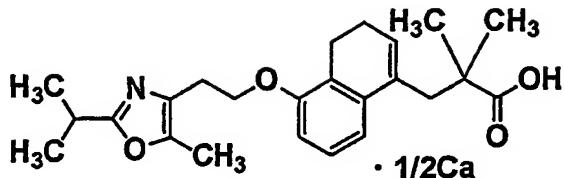


15 TLC : Rf 0.62(ヘキサン:酢酸エチル=1:19) ;  
 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.73(d, J=2.7Hz, 1H), 8.05(dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H),  
 7.08(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.96(d, J=7.8Hz, 1H), 6.76(d, J=7.8Hz, 1H),  
 6.58(d, J=8.7Hz, 1H), 5.91(t, J=4.5Hz, 1H), 4.23(t, J=6.3Hz, 2H), 3.20(s,  
 6H), 2.96(t, J=6.3Hz, 2H), 2.76(s, 2H), 2.68(t, J=7.5Hz, 2H), 2.34(s,  
 20 3H), 2.18-2.11(m, 2H), 1.15(s, 6H)。

実施例2 (33)

2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-イソプロピル-5-メチルオキ  
 サゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)

## プロパン酸・1／2カルシウム塩



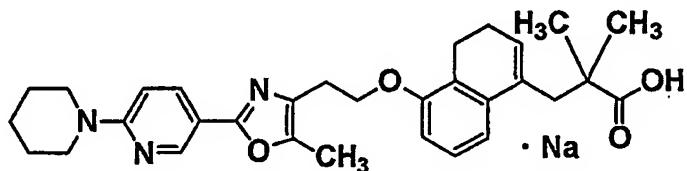
5 TLC : Rf 0.86(ヘキサン:酢酸エチル=1:19) ;  
 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.06(m, 1H), 7.58(d, J=7.5Hz, 1H), 6.80(d, J=8.1Hz, 1H), 5.88(m, 1H), 4.10(t, J=6.9Hz, 2H), 2.94(quint, J=6.9Hz, 1H), 2.79(t, J 6.6Hz, 2H), 2.63(s, 2H), 2.50(m, 2H), 2.19(s, 3H), 2.05(m, 2H), 1.20(d, J=6.9Hz, 6H), 0.89(s, 6H)。

10

実施例2 (3.4)

2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(6-(ピリジン-1-イル)  
 ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-  
 3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・ナトリウム塩

15



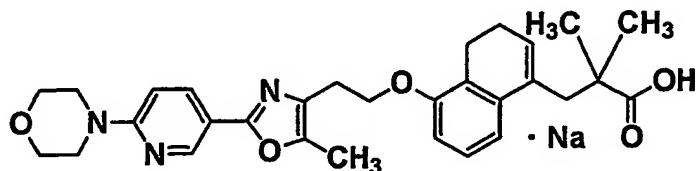
TLC : Rf 0.59(クロロホルム:メタノール=8:1) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.57(d, J=2.1Hz, 1H), 7.90(dd, J=9.0, 2.1Hz, 1H),  
 20 7.06(dd, J=8.1, 7.5Hz, 1H), 6.97(d, J=7.5Hz, 1H), 6.87(d, J=9.0Hz, 1H),  
 6.81(d, J=8.1Hz, 1H), 5.84(t, J=4.5Hz, 1H), 4.15(t, J=6.3Hz, 2H),  
 3.68-3.50(m, 4H), 2.88(t, J=6.3Hz, 2H), 2.66-2.48(m, 4H), 2.29(s, 3H),

2.14-1.92(m, 2H), 1.70-1.38(m, 6H), 0.85(s, 6H)。

実施例2 (35)

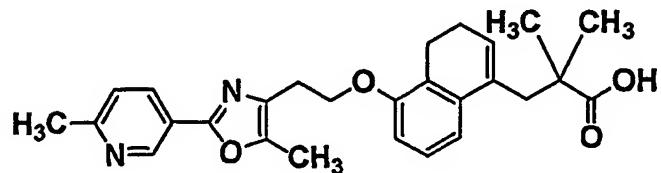
2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(6-(モルホリン-4-イル)  
5 ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-  
3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・ナトリウム塩



10 TLC : Rf 0.56(クロロホルム:メタノール=8:1) ;  
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.61(d, J=2.1Hz, 1H), 7.97(dd, J=9.0, 2.1Hz, 1H),  
7.06(dd, J=8.1, 7.5Hz, 1H), 6.97(d, J=8.1Hz, 1H), 6.91(d, J=9.0Hz, 1H),  
6.81(d, J=7.5Hz, 1H), 5.84(t, J=4.5Hz, 1H), 4.16(t, J=6.0Hz, 2H),  
3.76-3.62(m, 4H), 3.60-3.44(m, 4H), 2.89(t, J=6.0Hz, 2H), 2.64-2.48(m,  
15 4H), 2.31(s, 3H), 2.14-1.92(m, 4H), 0.84(s, 6H)。

実施例2 (36)

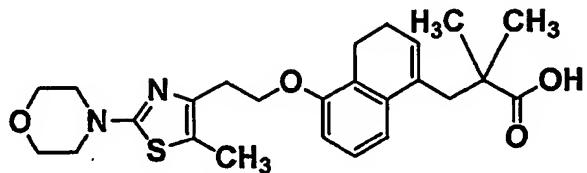
2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロ  
20 ナフタレン-1-イル)プロパン酸



TLC : Rf 0.48(ヘキサン：酢酸エチル=1:19) ;  
 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.05(d, J=1.8Hz, 1H), 8.13(dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H),  
 7.22(d, J=8.1Hz, 1H), 7.07(dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 6.96(d, J=8.1Hz, 1H),  
 5 6.75(d, J=8.4Hz, 1H), 5.91(m, 1H), 4.24(t, J=6.6Hz, 2H), 2.98(t, J=6.6Hz,  
 2H), 2.76(s, 2H), 2.68(t, J=7.8Hz, 2H), 2.60(s, 3H), 2.38(s, 3H),  
 2.18-2.11(m, 2H), 1.15(s, 6H)。

実施例2(37)

10 2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(モルホリン-4-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸



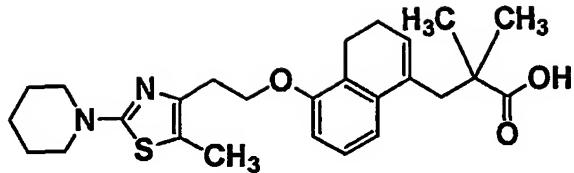
15

TLC : Rf 0.72(ヘキサン：酢酸エチル=1:19) ;  
 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.08(dd, J=8.1, 7.5Hz, 1H), 6.95(d, J=7.5Hz, 1H),  
 6.76(d, J=8.1Hz, 1H), 5.90(t, J=4.8Hz, 1H), 4.21(t, J=6.6Hz, 2H), 3.79(t,  
 J=4.8Hz, 4H), 3.39(m, 4H), 2.98(t, J=6.6Hz, 2H), 2.76(s, 2H), 2.67(t,  
 20 J=7.8Hz, 2H), 2.27(s, 3H), 2.18-2.11(m, 2H), 1.14(s, 6H)。

実施例2(38)

2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン

### -1-イル) プロパン酸



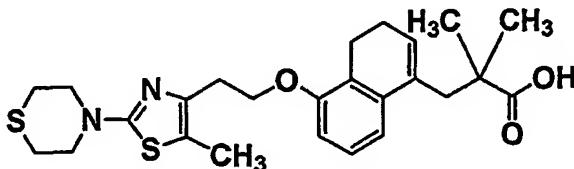
5 TLC : Rf 0.76(クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;  
 NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.07 (dd,  $J=7.8, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.94 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H),  
 6.76 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 5.90 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 4.20 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 3.36 (m,  
 4H), 2.95 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (s, 2H), 6.69 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 2.24 (s,  
 3H), 2.18-2.11 (m, 2H), 1.62 (m, 6H), 1.14 (s, 6H)。

10

## 実施例2 (39)

2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(チオモルホリン-4-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸

15



TLC : Rf 0.73(クロロホルム:メタノール=19:1) ;  
 NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.08(dd,  $J=8.7, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.95(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H),  
 20 6.76(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 5.91(m, 1H), 4.20(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.75(m, 4H),  
 2.94(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.77(s, 2H), 2.68(m, 6H), 2.25(s, 3H), 2.15(m, 2H),  
 1.15(s, 6H)。

実施例 2 (4 0)

2, 2-ジメチル-5-(5-(2-(2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ペ  
ンタン酸



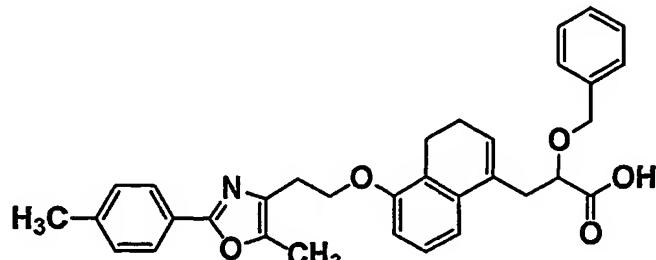
TLC : R<sub>f</sub> 0.49(クロロホルム:メタノール=10:1) ;

10 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.01-7.92(m, 2H), 7.48-7.36(m, 3H), 7.10(t, J=8.0Hz, 1H), 6.86(d, J=8.0Hz, 1H), 6.77(d, J=8.0Hz, 1H), 5.83(t, J=4.6Hz, 1H), 4.24(t, J=6.6Hz, 2H), 2.99(t, J=6.6Hz, 2H), 2.70(t, J=7.8Hz, 2H), 2.46-2.32(m, 2H), 2.36(s, 3H), 2.24-2.11(m, 2H), 1.67-1.40(m, 4H), 1.17(s, 6H)。

15

実施例 2 (4 1)

2-ベンジルオキシ-3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸

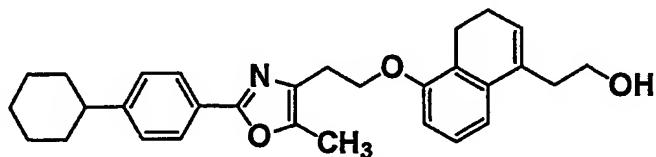


20

TLC : Rf 0.38(クロロホルム:メタノール=10:1) ;  
 NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.86(m, 2H), 7.34-7.12(m, 7H), 7.08(dd,  $J=8.1, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.89(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.80(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 5.99(dd,  $J=4.5, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 4.57(d,  $J=11.7\text{Hz}$ , 1H), 4.41(d,  $J=11.7\text{Hz}$ , 1H), 4.29-4.20(m, 2H), 4.16(dd,  $J=9.0, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 3.10(m, 1H), 3.00(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.90-2.66(m, 2H), 2.60(m, 1H), 2.38(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.25-2.12(m, 2H)。

### 実施例3

10 2-(5-(2-(2-(4-シクロヘキシリフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)エタノール



15 水素化リチウムアルミニウム(1.47 mg)のテトラヒドロフラン(7.0 m1)懸濁液に実施例1(2.9)で製造した化合物(1.93 g)のテトラヒドロフラン(1.2 m1)溶液を0°Cで滴下し、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を0°Cにした後、飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をヘキサンおよび酢酸エチルの混合溶媒で再結晶し、下記物性値を有する本発明化合物(1.26 g)を得た。

20 TLC : Rf 0.50(ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.92-7.84(m, 2H), 7.30-7.22(m, 2H), 7.13(dd,  $J=8.1, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.89(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.81(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 5.95(t,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 4.25(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.82-3.68(m, 2H), 2.98(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H),

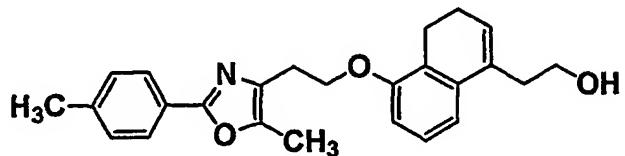
2.78-2.66(m, 4H), 2.53(m, 1H), 2.36(s, 3H), 2.30-2.16(m, 2H), 1.96-1.70(m, 5H), 1.54-1.14(m, 5H)。

### 実施例3(1)～実施例3(5)

5 実施例1(29)で製造した化合物の代わりに実施例1(27)、実施例1(28)、実施例1(30)、実施例1(31)および実施例2で製造した化合物を用いて、実施例3と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

#### 10 実施例3(1)

2-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)エタノール



15

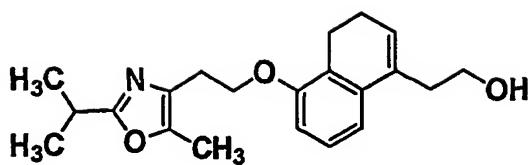
TLC : Rf 0.27(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.86(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.23(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.12(dd,  $J=8.1, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.89(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.81(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 5.94(t,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 4.25(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.76(m, 2H), 2.98(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H),

20 2.78-2.67(m, 4H), 2.38(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.22(m, 2H)。

### 実施例3(2)

2-(5-(2-(2-イソプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)エタノール

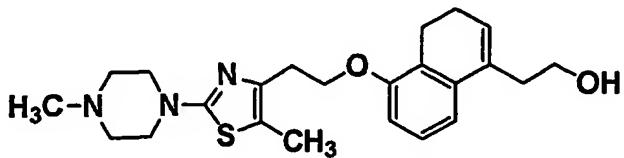


TLC : Rf 0.34(ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

5 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.12(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.89(d, J=7.8Hz, 1H), 6.79(dd, J=7.8, 0.9Hz, 1H), 5.95(dd, J=4.5, 4.5Hz, 1H), 4.17(t, J=6.6Hz, 2H), 3.82-3.70(m, 2H), 2.99(sept., J=6.9Hz, 1H), 2.89(t, J=6.6Hz, 2H), 2.76-2.66(m, 4H), 2.28-2.16(m, 2H), 2.25(s, 3H), 1.31(d, J=6.9Hz, 6H)。

#### 10 実施例3(3)

2-(5-(2-(2-(4-methylpiperazine-1-yl)-5-methylthiazole-4-yl)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)エタノール



15

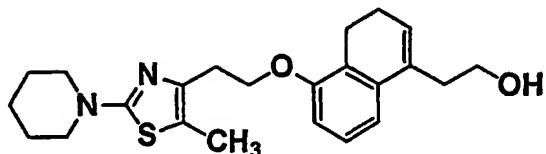
TLC : Rf 0.26(メタノール:酢酸エチル=1:5) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.12(dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 6.88(d, J=8.1Hz, 1H), 6.80(d, J=8.1Hz, 1H), 5.95(brt, 1H), 4.22(t, J=6.6Hz, 2H), 3.76(t, J=6.6Hz, 2H), 3.40(brt, 4H), 2.96(t, J=6.6Hz, 2H), 2.76-2.67(m, 4H), 2.50(brt, 4H), 2.33(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.26-2.17(m, 2H)。

実施例3 (4)

2-(5-(2-(2-(ビペリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)エタノール

5



TLC : Rf 0.27(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.12(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.88(d, J=7.8Hz, 1H),

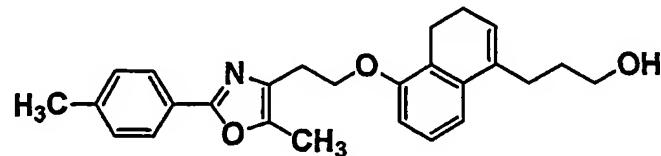
6.81(d, J=7.8Hz, 1H), 5.95(dd, J=4.5, 4.5Hz, 1H), 4.21(t, J=6.9Hz, 2H),

10 3.75(m, 2H), 3.36(m, 4H), 2.96(t, J=6.9Hz, 2H), 2.77-2.68(m, 4H), 2.25(s, 3H), 2.27-2.18(m, 2H), 1.72-1.53(m, 6H)。

実施例3 (5)

3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパンオール

15 17.60-17.40(m, 2H), 7.23(d, J=8.1Hz, 2H), 7.12(t, J=7.8Hz, 1H), 6.91(d, J=7.8Hz, 1H), 6.80(d, J=7.8Hz, 1H), 5.90-5.84(m, 1H), 4.25(t, J=6.6Hz, 2H), 3.68(t, J=6.6Hz, 2H), 2.99(t, J=6.6Hz, 2H),



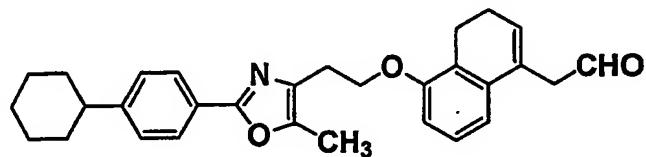
TLC : Rf 0.55(酢酸エチル:ヘキサン=2:1) ;

20 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.86(d, J=8.1Hz, 2H), 7.23(d, J=8.1Hz, 2H), 7.12(t, J=7.8Hz, 1H), 6.91(d, J=7.8Hz, 1H), 6.80(d, J=7.8Hz, 1H), 5.90-5.84(m, 1H), 4.25(t, J=6.6Hz, 2H), 3.68(t, J=6.6Hz, 2H), 2.99(t, J=6.6Hz, 2H),

2.71(t, J=7.8Hz, 2H), 2.52(t, J=7.8Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 2.36(s, 3H),  
2.24-2.14(m, 2H), 1.78(quint, J=7.8Hz, 2H), 1.58(s, 1H)。

#### 実施例4

5 2-(5-(2-(2-(4-シクロヘキシリフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)アセトアルデヒド



10 実施例3で製造した化合物(1.20g)の酢酸エチル(12m1)およびジメチルスルホキシド(5.0m1)の混合溶液にジイソプロピルエチルアミン(2.7m1)を加え、三酸化硫黄・ピリジン錯体(1.25g)のジメチルスルホキシド(6.5m1)溶液を-10°Cで滴下し、-10°Cで2時間攪拌した。反応混合物を冷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する粗製の標題化合物(1.57g)を得た。得られた化合物は精製することなく次の反応に用いた。

15

TLC : Rf 0.60(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。

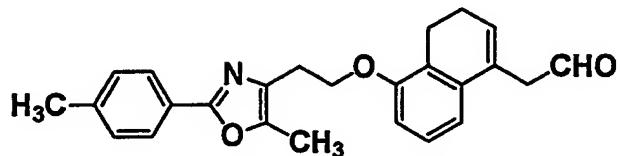
20 実施例4(1)～実施例4(4)

実施例3で製造した化合物の代わりに実施例3(1)～実施例3(4)で製造した化合物を用いて、実施例4と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例4 (1)

2-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)アセトアルデヒド

5

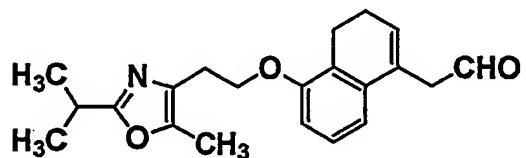


TLC : Rf 0.58(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9.63(t,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.86(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.24(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.12(dd,  $J=7.8$ , 7.8Hz, 1H), 6.83(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.73(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.02(t,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 4.25(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.43(m, 2H), 2.98(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.78(t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 2.38(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.31(m, 2H)。

実施例4 (2)

15 2-(5-(2-(2-イソプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)アセトアルデヒド



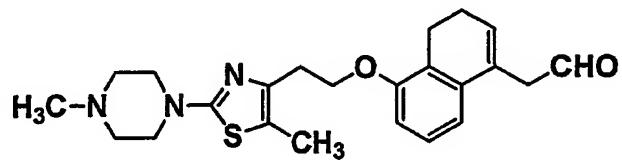
20 TLC : Rf 0.62(ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9.64(t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.12(dd,  $J=7.8$ , 7.8Hz, 1H), 6.81(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.73(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.03(dd,  $J=4.5$ , 4.5Hz, 1H),

4.18(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.48–3.40(m, 2H), 2.99(sept.,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 2.89(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.77(t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 2.36–2.16(m, 2H), 2.25(s, 3H), 1.31(d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 6H)。

### 5 実施例4(3)

2-(5-(2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)アセトアルデヒド



10

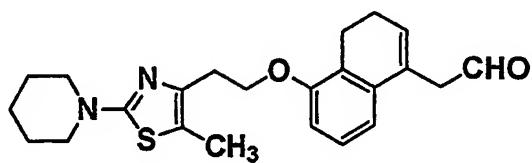
TLC : Rf 0.25(メタノール:酢酸エチル=1:5) ;

NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9.64(t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.12(dd,  $J=8.1$ ,  $8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.82(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.73(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.03(brt, 1H), 4.22(t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 3.46–3.37(m, 6H), 2.96(t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 2.78(dd,  $J=8.4$ ,  $8.4\text{Hz}$ , 2H), 2.51(m, 4H), 2.34(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.34–2.23(m, 2H)。

### 実施例4(4)

2-(5-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)アセト

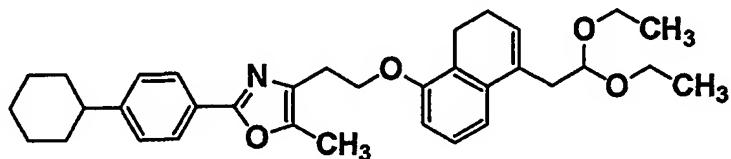
20 アルデヒド



TLC : Rf 0.57(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)；  
 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.64(t, J=2.7Hz, 1H), 7.12(dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H),  
 6.82(d, J=8.1Hz, 1H), 6.72(d, J=8.1Hz, 1H), 6.02(dd, J=4.5, 4.5Hz, 1H),  
 4.22(t, J=6.9Hz, 2H), 3.44(m, 2H), 3.36(m, 4H), 2.96(t, J=6.9Hz, 2H),  
 5 2.78(dd, J=8.1, 8.1Hz, 2H), 2.36-2.26(m, 2H), 2.25(s, 3H), 1.72-1.54(m,  
 6H)。

### 参考例 28

2-(4-シクロヘキシリルフェニル)-4-((5-(2,2-ジエト  
 10 キシエチル)-7,8-ジヒドロナフタレン-1-イル)オキシ)エチル)  
 -5-メチルオキサゾール



15 実施例4で製造した化合物のエタノール(7.8mL)溶液にp-トルソル酸・  
 水和物(300mg)を加え、90°Cで3時間攪拌した。室温まで冷却後、  
 反応混合物を冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出し  
 た。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し  
 た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=  
 20 1.5:1→9:1)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(1.04g)を得た。

TLC : Rf 0.38(ヘキサン：酢酸エチル=5:1)；

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.94-7.84(m, 2H), 7.30-7.22(m, 2H), 7.12(dd, J=7.8,  
 7.8Hz, 1H), 6.93(d, J=7.8Hz, 1H), 6.79(d, J=7.8Hz, 1H), 5.97(t, J=4.5Hz,

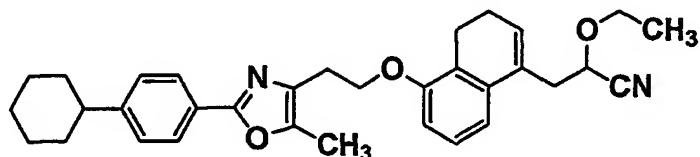
1H), 4.64(m, 1H), 4.25(t, J=6.6Hz, 2H), 3.74-3.58(m, 2H), 3.52-3.38(m, 2H), 2.98(t, J=6.6Hz, 2H), 2.80-2.64(m, 4H), 2.53(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.26-2.14(m, 2H), 1.96-1.70(m, 5H), 1.52-1.20(m, 5H), 1.16(t, J=6.9Hz, 6H)。

5

参考例 2 9

3-(5-(2-(2-(4-シクロヘキシリルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)-2-エトキシプロパンニトリル

10



参考例 2 8 で製造した化合物 (1.00 g) の塩化メチレン (9.5m l) 溶液に  
シアン化トリメチルシリル (0.76m l) および三フッ化ホウ素エーテル錯塩  
15 (0.14m l) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を冷炭酸水素ナ  
トリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄  
後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 → 7 : 1) で精製し、  
下記物性値を有する粗製の標題化合物 (837 mg)を得た。得られた化  
20 合物は精製することなく次の反応に用いた。

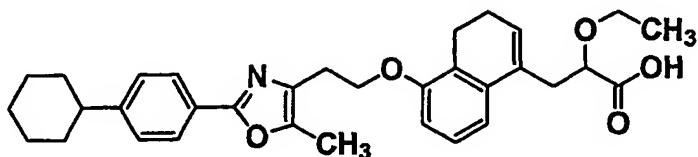
TLC : Rf 0.27(ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.94-7.84(m, 2H), 7.32-7.22(m, 2H), 7.14(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 6.88-6.76(m, 2H), 6.09(t, J=4.5Hz, 1H), 4.32-4.18(m, 3H), 3.80(m, 1H), 3.48(m, 1H), 3.10-2.44(m, 7H), 2.36(s, 3H), 2.32-2.10(m,

2H), 1.96–1.70(m, 5H), 1.52–1.14(m, 8H)。

#### 実施例 5

2-エトキシ-3-(5-(2-(2-(4-シクロヘキシルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸



参考例 2 9 で製造した化合物のエタノール(11m1)溶液に5N水酸化ナトリウム水溶液(3.8m1)を加え、90°Cで4時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を冷水にあけ、t-ブチルメチルエーテルで洗浄した。水層を2N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=12:1)で精製し、下記物性値を有する本発明化合物(676mg)を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.42(クロロホルム:メタノール=8:1);  
 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.94–7.84(m, 2H), 7.32–7.22(m, 2H), 7.13(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.96(d, J=7.8Hz, 1H), 6.80(d, J=7.8Hz, 1H), 5.98(t, J=4.5Hz, 1H), 4.24(t, J=6.6Hz, 2H), 4.04(dd, J=8.7, 4.2Hz, 1H), 3.54(m, 1H), 3.43(m, 1H), 3.06(m, 1H), 2.99(t, J=6.6Hz, 2H), 2.90–2.44(m, 4H), 2.35(s, 3H), 2.26–2.12(m, 2H), 1.96–1.68(m, 5H), 1.52–1.16(m, 5H), 1.12(t, J=6.9Hz, 3H)。

#### 実施例 6 (1) ~ 実施例 6 (4)

実施例4で製造した化合物の代わりに実施例4(1)～4(4)で製造した化合物を用いて、参考例28→参考例29→実施例5と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

### 5 実施例6(1)

2-エトキシ-3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸

10



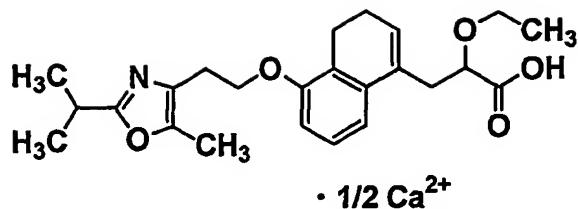
10

TLC : Rf 0.42(クロロホルム：メタノール=10:1)；

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.86(d, J=8.1Hz, 2H), 7.23(d, J=8.1Hz, 2H), 7.14(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.96(d, J=7.8Hz, 1H), 6.82(d, J=7.8Hz, 1H), 5.98(t, J=4.5Hz, 1H), 4.26 & 4.25(each t, J=6.6Hz, total 2H), 4.04(dd, J=9.0, 3.9Hz, 1H), 3.49(m, 2H), 3.08(m, 1H), 2.99(t, J=6.6Hz, 2H), 2.86 & 2.81(each t, J=6.6Hz, total 1H), 2.72-2.52(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.21(m, 2H), 1.12(t, J=6.9Hz, 3H)。

### 20 実施例6(2)

2-エトキシ-3-(5-(2-(2-イソプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・1/2カルシウム塩



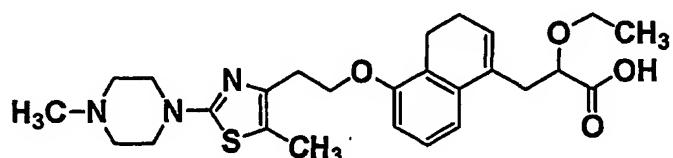
TLC : Rf 0.42(クロロホルム：メタノール=8:1) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.07(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.98(d, J=7.8Hz, 1H),  
 5 6.81(d, J=7.8Hz, 1H), 5.85(dd, J=4.2, 4.2Hz, 1H), 4.09(t, J=6.3Hz, 2H),  
 3.74-3.46(m, 2H), 3.13(m, 1H), 3.02-2.56(m, 5H), 2.54-2.30(m, 2H),  
 2.18(s, 3H), 2.16-1.94(m, 2H), 1.20(d, J=6.6Hz, 6H), 0.92(t, J=6.9Hz,  
 3H)。

#### 10 実施例6(3)

2-エトキシ-3-(5-(2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-  
 5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタ  
 レン-1-イル)プロパン酸

15

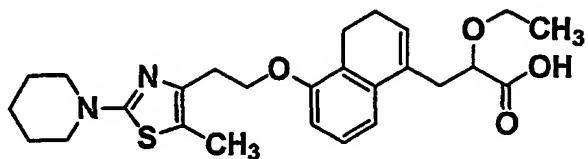


TLC : Rf 0.35(クロロホルム：メタノール=5:1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.11(dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 6.99(d, J=8.1Hz, 1H),  
 6.77(d, J=8.1Hz, 1H), 5.98(dd, J=4.2, 4.2Hz, 1H), 4.22(m, 2H), 3.98(dd,  
 20 J=9.0, 4.5Hz, 1H), 3.66-3.46(m, 5H), 3.44-3.32(m, 1H), 3.02-2.45(m, 10H),  
 2.52(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.22-2.10(m, 2H), 1.10(t, J=6.9Hz, 3H)。

実施例 6 (4)

2-エトキシ-3-(5-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-5-イル)プロパン酸

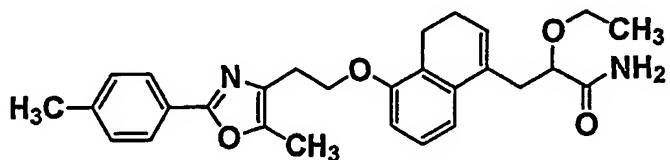


TLC : Rf 0.45(クロロホルム:メタノール=10:1) ;

10 NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.12(dd,  $J=8.1, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.94(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H),  
6.79(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 5.98(dd,  $J=4.5, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 4.20(m, 2H), 4.03(dd,  
 $J=9.0, 3.9\text{Hz}$ , 1H), 3.55(m, 1H), 3.41(m, 1H), 3.37(m, 4H), 3.06(m, 1H),  
2.97(t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 2.82(ddd,  $J=15.9, 7.5, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 2.74-2.51(m,  
2H), 2.24(s, 3H), 2.25-2.14(m, 2H), 1.72-1.55(m, 6H), 1.12(t,  $J=6.9\text{Hz}$ ,  
15 3H)。

実施例 7

2-エトキシ-3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-5-イル)プロパンアミド

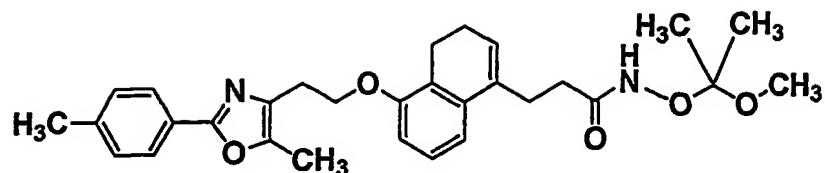


3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)-2-エトキシプロパンニトリル(146mg; 実施例4で製造した化合物の代わりに実施例4(1)で製造した化合物を用いて、参考例28→参考例29と同様の操作に付して製造した)のエタノール(4ml)およびテトラヒドロフラン(4ml)の混合溶液に5N水酸化ナトリウム水溶液(0.66ml)を加え、5時間還流した。室温まで放冷後、反応混合物を濃縮した。残渣を水で希釈した。希釈液を1N塩酸で酸性にした後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1→30:1)で精製した。得られた固体を酢酸エチルおよびヘキサンの混合溶媒で再結晶し、下記物性値を有する本発明化合物(75mg)を得た。

TLC : Rf 0.63(クロロホルム:メタノール=10:1);  
 $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  7.86(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.23(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.14(dd,  $J=7.8$ ,  $7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.04(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.81(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.55(br s, 1H), 5.97(t,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 5.37(br s, 1H), 4.26 & 4.25(each t,  $J=6.6\text{Hz}$ , total 2H), 3.88(dd,  $J=9.6$ ,  $3.0\text{Hz}$ , 1H), 3.41(m, 2H), 2.98(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.89 & 2.84(each t,  $J=6.6\text{Hz}$ , total 1H), 2.62-2.48(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.22(m, 2H), 1.07(t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H)。

### 参考例30

N-(1-メチル-1-メトキシエトキシ)-3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパンアミド



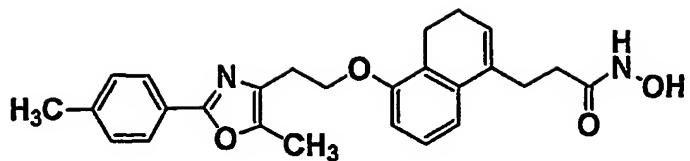
実施例 2 で製造した化合物 (208 mg) および 2-アミノオキシー-2-  
 5 メトキシプロパン (57.7 mg) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に 1  
 -エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (1  
 15 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (81 mg) および トリエチ  
 ルアミン (83  $\mu$ l) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した。  
 残渣を塩化メチレンで希釈した。希釈液を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウ  
 10 ム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃  
 縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタ  
 ノール = 50 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (239 mg)  
 を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.86 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H),  
 7.13 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.92 (m,  
 1H), 4.24 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.98 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.95 (s,  
 3H), 2.88 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.70 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s,  
 3H), 2.17 (m, 2H)。

20

実施例 8

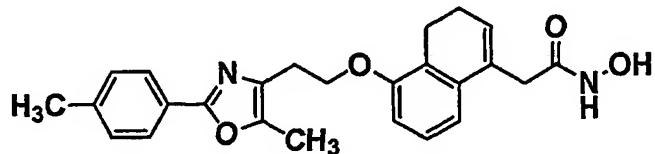
N-ヒドロキシ-3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メ  
 チルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-  
 1-イル)プロパンアミド



参考例 3 0 で製造した化合物（239mg）のメタノール（2ml）溶液  
 5 に4N塩化水素-ジオキサン溶液（1.1ml）を加え、室温で1時間攪拌した。  
 反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテルで固化した。固化物をメタノールで  
 結晶化し、下記物性値を有する本発明化合物（40mg）を得た。  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.48(クロロホルム：メタノール=10:1) ;  
 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.35(s, 1H), 7.79(d, J=8.4Hz, 2H), 7.29(d, J=8.4Hz,  
 10 2H), 7.13(dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 6.88(m, 2H), 5.82(m, 1H), 4.19(t,  
 J=6.3Hz, 2H), 2.91(t, J=6.3Hz, 2H), 2.67-2.53(m, 4H), 2.34(s, 3H), 2.33(s,  
 3H), 2.15-2.03(m, 4H)。

### 実施例 9

15 N-ヒドロキシ-2-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)アセタミド



20

実施例 2 で製造した化合物の代わりに実施例 2（26）で製造した化合物  
 を用いて参考例 3 0 → 実施例 8 と同様の操作に付すことにより、下記物性値

を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.36(クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.47(s, 1H), 8.73(s, 1H), 7.79(d, J=8.1Hz, 2H),

7.29(d, J=8.1Hz, 2H), 7.09(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.89(d, J=7.8Hz, 1H),

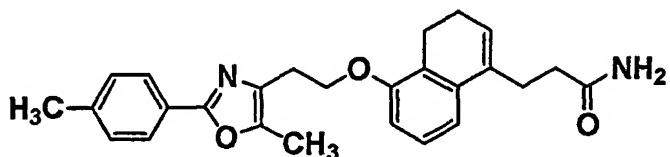
5 6.88(d, J=7.8Hz, 1H), 5.91(t, J=4.5Hz, 1H), 4.18(t, J=6.3Hz, 2H), 3.07(s,

2H), 2.91(t, J=6.3Hz, 2H), 2.59(t, J=8.4Hz, 2H), 2.34(s, 3H), 2.33(s,

3H), 2.13(m, 2H)。

#### 実施例 10

10 3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパンアミド



15

氷冷下、実施例2で製造した化合物(625mg)の塩化メチレン(15mL)懸濁液に塩化オキサリル(1.31mL)およびジメチルホルムアミド(1滴)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をベンゼンで共沸した。得られたオイルをテトラヒドロフラン(15mL)に溶解し、

20 氷冷下、28%アンモニア水を白色の沈殿物が生じるまで加え、30分間攪拌した。反応混合物を濃縮することにより、下記物性値を有する本発明化合物(408mg)を得た。得られた化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC : Rf 0.38(クロロホルム:メタノール=10:1) ;

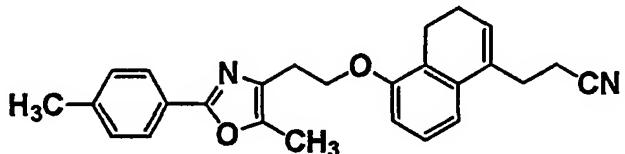
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.78(d, J=8.4Hz, 2H), 7.29(d, J=8.4Hz, 2H), 7.13(dd, J=8.7, 8.7Hz, 1H), 6.92–6.85(m, 2H), 6.73(br, 1H), 5.82(t, J=4.5Hz, 1H), 4.18(t, J=6.3Hz, 2H), 2.91(t, J=6.3Hz, 2H), 2.62–2.52(m, 4H), 2.19(m, 2H), 2.07(m, 2H)。

5

参考例 3 1

3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパンニトリル

10



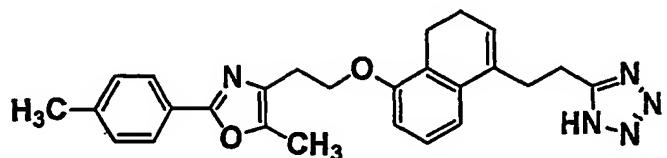
実施例 10 で製造した化合物のジオキサン(15m1)溶液に、ピリジン(363μl)およびトリフルオロ酢酸(423μl)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。希釈液を1N塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4:1)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(533mg)を得た。

TLC : Rf 0.48(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)；

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.86(d, J=8.4Hz, 2H), 7.26(d, J=8.4Hz, 2H), 7.14(dd, J=7.8, 7.5Hz, 1H), 6.83(d, J=7.5Hz, 1H), 6.77(d, J=7.5Hz, 1H), 5.98(t, J=4.5Hz, 1H), 4.25(t, J=6.6Hz, 2H), 2.98(t, J=6.6Hz, 2H), 2.82–2.68(m, 4H), 2.53(t, J=7.8Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.24(m, 2H)。

実施例 1-1

5-(2-(5-(2-(5-メチル-2-(4-メチルフェニル)オキサソール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)エチル)-1H-テトラゾール

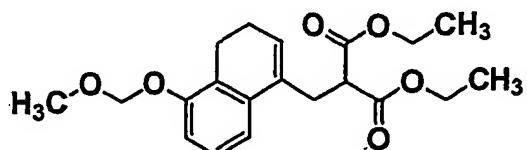


参考例 3-1 で製造した化合物 (21.2 mg) のトルエン (5 ml) 溶液に、  
アジドトリメチルチニン (16.3 mg) を加え、アルゴンガス気流下、6 時間  
10 還流した。放冷後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) で精製し、下記物性値を有する本発明  
化合物 (8.3 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.79 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.15 (dd,  
15 J=7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.81 (d,  
J=4.5 Hz, 1H), 4.19 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.91 (t, J=6.6 Hz, 2H),  
2.81 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.54 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.04 (m, 2H)。

参考例 3-2

20 ((5-メトキシメトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)メチル)  
マロン酸・ジエチルエステル



参考例 1 4 で製造した化合物 (400 mg) のエタノール (1.5m l) 溶液にマロン酸・ジエチルエステル (0.28m l) およびナトリウムエトキシド (0.55 m l、2.6M in EtOH) を加え、80°Cで30分間攪拌した。室温まで冷却後、  
 5 反応混合物に酢酸および水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する粗製の標題化合物を得た。得られた化合物は精製することなく次の反応に用いた。

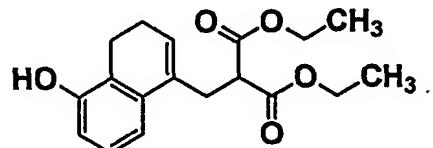
TLC : Rf 0.64(ヘキサン : 酢酸エチル=2 : 1)。

10

### 参考例 3 3

((5ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル) メチル) マロン酸・ジエチルエステル

15



氷冷下、参考例 3 2 で製造した化合物のエタノール (5m l) 溶液に4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (0.7m l) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=10 : 1 → 5 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (428 mg) を得た。

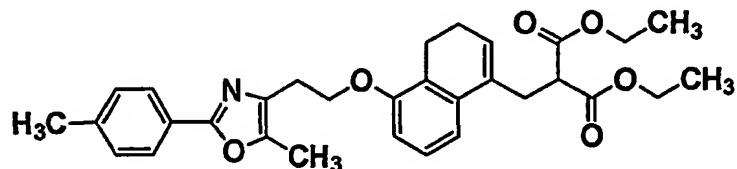
TLC : Rf 0.43(ヘキサン : 酢酸エチル=2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.06 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.86 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.70 (dd, J=7.8, 0.8Hz, 1H), 5.93 (brt, J=4.6Hz, 1H), 5.27 (brs, 1H), 4.19 (q, J=7.2Hz,

4H), 3.63(t, J=7.8Hz, 1H), 3.06(dd, J=7.8, 1.0Hz, 2H), 2.67(t, J=7.8Hz, 2H), 2.28–2.15(m, 2H), 1.25(t, J=7.2Hz, 6H)。

#### 参考例3 4

5 ((5 – (2 – (5 – メチル – 2 – (4 – メチルフェニル) オキサゾール – 4 – イル) エトキシ) – 3, 4 – ジヒドロナフタレン – 1 – イル) メチル) マロン酸・ジエチルエステル



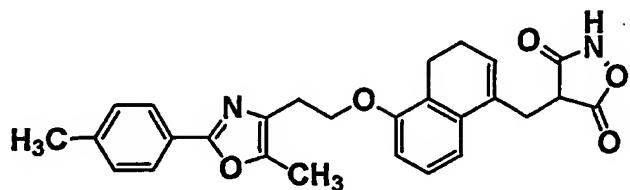
10

参考例3 3で製造した化合物(456mg)および参考例2 7で製造した化合物(373mg)の塩化メチレン(10ml)溶液に、トリフェニルホスフィン(561mg)および1, 1' – (アジカルボニル)ジピペリジン(539mg)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣15にジエチルエーテルを加え、不溶物をろ去した。ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で精製した。得られた個体をジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、下記物性値を有する標題化合物(422mg)を得た。

TLC : Rf 0.54(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;  
 20 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.86(d, J=8.1Hz, 2H), 7.23(d, J=8.1Hz, 2H), 7.13(dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 6.88(d, J=7.5Hz, 1H), 6.81(d, J=7.5Hz, 1H), 5.91(t, J=4.5Hz, 1H), 4.29(t, J=6.6Hz, 2H), 4.17(q, J=7.2Hz, 2H), 4.16(q, J=7.2Hz, 2H), 3.59(t, J=7.5Hz, 1H), 3.05(t, J=7.8Hz, 2H), 2.98(t, J=6.6Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.16(m, 2H), 1.23(t, J=7.2Hz, 6H)。

実施例 1 2

4 - ((5 - (2 - (5 - メチル - 2 - (4 - メチルフェニル) オキサゾール - 4 - イル) エトキシ) - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 1 - イル) メチル)  
 5 イソオキサゾリジン - 3, 5 - ジオン



ヒドロキシアミン・塩酸塩 (87.5mg) の無水メタノール (10ml) 溶液に、アルゴンガス気流下、ナトリウムメチラートのメタノール溶液 (54  
 10 2μl、25wt%) を加え、室温で5分間攪拌した。不溶物をろ過した。  
 アルゴンガス気流下、ろ液に参考例34で製造した化合物 (434mg) の無水テトラヒドロフラン (5ml) 溶液を加え、60℃で6時間攪拌した。  
 反応混合物を濃縮した。残渣を1N塩酸で希釈した。希釈液をジエチルエーテルおよびテトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をメタノールで再結晶し、下記物性値  
 15 を有する本発明化合物 (123mg)を得た。

TLC : Rf 0.36(クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.79 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.12 (dd,  
 20 J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.89 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.66 (t,  
 J=4.5Hz, 1H), 4.18 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.08 (br s, 2H), 2.91 (t, J=6.3Hz, 2H),  
 2.56 (t, J=8.1Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.09 (m, 2H)。

## [製剤例]

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100錠を得た。

5	・ 3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸	.....5.0 g
	・カルボキシメチルセルロースカルシウム(崩壊剤)	.....0.2 g
	・ステアリン酸マグネシウム(潤滑剤)	.....0.1 g
10	・微結晶セルロース	.....4.7 g

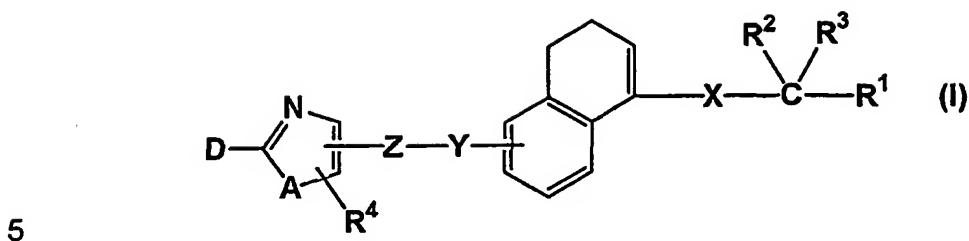
製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100本を得た。

15	・ 3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸	.....2.0 g
	・マンニトール	.....20 g
20	・蒸留水	.....1000 ml

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



(式中、

Xは(1)単結合、または(2)C 1～4アルキレン基を表わし、

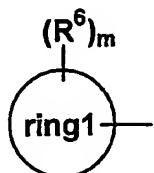
Yは(1)−O−基、または(2)−S−基を表わし、

10 ZはC 1～4アルキレン基を表わし、

Aは(1)−O−基、または(2)−S−基を表わし、

R<sup>1</sup>は(1)COOR<sup>5</sup>基、(2)CONH<sub>2</sub>基、(3)CONHOH基、(4)CH<sub>2</sub>OH基、(5)CHO基、(6)1H−テトラゾール−5−イル基、または(7)3, 5−ジオキソイソオキサゾリン−4−イル基を表わし、15 R<sup>5</sup>は(1)水素原子、または(2)C 1～8アルキル基を表わし、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、

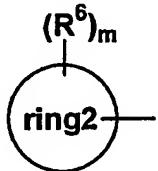
(3)C 1～8アルコキシ基、または(4)フェニル基で置換されたC 1～8アルコキシ基を表わし、

R<sup>4</sup>は(1)水素原子、または(2)C 1～8アルキル基を表わし、20 DはD<sup>1</sup>、D<sup>2</sup>、またはD<sup>3</sup>を表わし、D<sup>1</sup>は

を表わし、

ring1は一部または全部が飽和されていてもよいC 3～10の単環または二環式炭素環アリールを表わし、

5 D<sup>2</sup>は



を表わし、

ring2は酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～4個の  
10 ヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～10員の単環または二環式ヘテロ環アリールを表わし、

D<sup>3</sup>はC 1～8アルキル基を表わし、

R<sup>6</sup>は(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)ニトロ基、(4)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基、  
15 (5)ハログン原子、(6)C 1～8アルコキシ基、(7)C 1～8アルキルチオ基、  
(8)CF<sub>3</sub>基、(9)CF<sub>3</sub>O基、(10)一部または全部が飽和されていてもよいC  
3～10の単環または二環式炭素環アリール、または(11)酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～10員の単環または二環式ヘテロ環アリー  
ルを表わし、

20 R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、それぞれ独立して(1)水素原子、または(2)C 1～アルキル基を表わし、

mは1～3を表わす。)

で示されるジヒドロナフタレン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩。

2. DがD<sup>1</sup>を表わし、かつR<sup>1</sup>がCOOR<sup>5</sup>基を表わす請求の範囲1記載の一般式(I)で示されるジヒドロナフタレン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩。

5 3. DがD<sup>1</sup>を表わし、かつR<sup>1</sup>がCONH<sub>2</sub>基、CONHOH基、CH<sub>2</sub>OH基、CHO基、1H-テトラゾール-5-イル基、または3, 5-ジオキソイソオキサゾリン-4-イル基を表わす請求の範囲1記載の一般式(I)で示されるジヒドロナフタレン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩。

10 4. DがD<sup>2</sup>を表わし、かつR<sup>1</sup>がCOOR<sup>5</sup>基を表わす請求の範囲1記載の一般式(I)で示されるジヒドロナフタレン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩。

15 5. DがD<sup>2</sup>を表わし、かつR<sup>1</sup>がCONH<sub>2</sub>基、CONHOH基、CH<sub>2</sub>OH基、CHO基、1H-テトラゾール-5-イル基、または3, 5-ジオキソイソオキサゾリン-4-イル基を表わす請求の範囲1記載の一般式(I)で示されるジヒドロナフタレン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩。

20 6. DがD<sup>3</sup>を表わし、かつR<sup>1</sup>がCOOR<sup>5</sup>基を表わす請求の範囲1記載の一般式(I)で示されるジヒドロナフタレン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩。

25 7. DがD<sup>3</sup>を表わし、かつR<sup>1</sup>がCONH<sub>2</sub>基、CONHOH基、CH<sub>2</sub>OH基、CHO基、1H-テトラゾール-5-イル基、または3, 5-ジオキソイソオキサゾリン-4-イル基を表わす請求の範囲1記載の一般式(I)で示されるジヒドロナフタレン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩。

8. 誘導体化合物が

- 1) 3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)
- 5 プロパン酸・メチルエステル、
- 2) 3-(5-(2-(2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル、
- 3) 3-(5-(2-(2-(4-t-ブチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル、
- 10 4) 3-(5-(2-(2-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル、
- 15 5) 3-(5-(2-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、
- 6) 3-(5-(2-(2-(4-トリフルオロメチルオキシフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、
- 20 7) 3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、
- 8) 3-(5-(2-(2-(4-クロロフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、
- 25 9) 3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、

9) 3-(5-(2-(2-(4-メチルチオフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、

10) 3-(5-(2-(2-(4-イソプロピルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、

5 11) 3-(5-(2-(2-(4-プロピルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、

10 12) 2-(5-(2-(2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)酢酸・エチルエステル、

13) 2-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)酢酸・エチルエステル、

15 14) 2-(5-(2-(2-(4-シクロヘキシルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)酢酸・エチルエステル、

15 15) 5-(5-(2-(2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ペンタン酸・メチルエステル、

20 16) 5-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ペンタン酸・メチルエステル、

25 17) 5-(5-(2-(2-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-

1-イル) ペンタン酸・メチルエステル、  
18) 2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-フェニル-5-メチル  
オキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-  
イル)プロパン酸・メチルエステル、  
5 19) 2, 2-ジメチル-5-(5-(2-(2-フェニル-5-メチル  
オキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-  
イル)ペンタン酸・メチルエステル、  
20) 2-ベンジルオキシ-3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニ  
ル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロ  
10 ナフタレン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル、  
21) 3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキ  
サゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)  
プロパン酸、  
22) 3-(5-(2-(2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-  
15 イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸、  
23) 3-(5-(2-(2-(4-t-ブチルフェニル)-5-メチル  
オキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-  
イル)プロパン酸、  
24) 3-(5-(2-(2-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-メ  
20 チルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-  
1-イル)プロパン酸、  
25) 3-(5-(2-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5  
-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフ  
タレン-1-イル)プロパン酸、  
26) 3-(5-(2-(2-(4-トリフルオロメチルオキシフェニル)  
-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフ

タレン-1-イル) プロパン酸、

27) 3-(5-(2-(2-(4-クロロフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸、

5 28) 3-(5-(2-(2-(4-メチルチオフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸、

29) 3-(5-(2-(2-(4-イソプロピルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸、

10 30) 3-(5-(2-(2-(4-プロピルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸、

31) 2-(5-(2-(2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)酢酸、

32) 2-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)酢酸、

20 33) 5-(5-(2-(2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ペンタン酸、

34) 5-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ペンタン酸、

25 35) 5-(5-(2-(2-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ペンタン酸、

36) 2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸、

37) 2, 2-ジメチル-5-(5-(2-(2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ペンタン酸、

38) 2-ベンジルオキシー-3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸、

39) 2-エトキシー-3-(5-(2-(2-(4-シクロヘキシルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸、または

40) 2-エトキシー-3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸である請求の範囲2記載のジヒドロナフタレン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩。

#### 9. 化合物が

1) 2-(5-(2-(2-(4-シクロヘキシルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)エタノール、

2) 2-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)エタノール、

3) 3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)

プロパノール、

4) 2-(5-(2-(2-(4-シクロヘキシルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)アセトアルデヒド、  
5 5) 2-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)  
アセトアルデヒド、  
6) 2-エトキシ-3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタ  
10 レン-1-イル)プロパンアミド、  
7) N-ヒドロキシ-3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタ  
レレン-1-イル)プロパンアミド、  
8) N-ヒドロキシ-2-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタ  
15 レン-1-イル)アセタミド、  
9) 3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)  
プロパンアミド、  
20 10) 5-(2-(5-(2-(5-メチル-2-(4-メチルフェニル)オキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)  
エチル)-1H-テトラゾール、または  
11) 4-((5-(2-(5-メチル-2-(4-メチルフェニル)オキ  
サゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)  
25 メチル)イソオキサゾリジン-3, 5-ジオンである請求の範囲3記載のジ  
ヒドロナフタレン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩。

## 10. 化合物が

- 1) 3-(5-(2-(2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル、
- 2) 3-(5-(2-(2-(1,3-ジオキサンダン-5-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル、
- 3) 3-(5-(2-(2-(6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル、
- 4) 3-(5-(2-(2-(2,2-ジフルオロー-1,3-ジオキサンダン-5-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、
- 5) 3-(5-(2-(2-(6-ジエチルアミノピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、
- 6) 3-(5-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、
- 7) 3-(5-(2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、
- 8) 3-(5-(2-(2-(モルホリン-4-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、

9) 3-(5-(2-(2-(チオモルホリン-4-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、

10) 3-(5-(2-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、

11) 3-(5-(2-(2-(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、

10 12) 3-(5-(2-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、

13) 3-(5-(2-(2-(5-メチルピラジン-2-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、

15 14) 3-(5-(2-(2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、

15 15) 2-(5-(2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)酢酸・エチルエステル、

20 16) 2-(5-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)酢酸・エチルエステル、

25 17) 5-(5-(2-(2-(1,3-ジオキサンダン-5-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフ

タレン-1-イル) ペンタン酸・メチルエステル、

18) 2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル) プロパン酸・メチルエステル、

5 19) 2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(6-(ピリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル) プロパン酸・メチルエス

テル、

20) 2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-

10 トキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル) プロパン酸・メチルエス

テル、

21) 2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-

15 ジヒドロナフタレン-1-イル) プロパン酸・メチルエステル、

22) 2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(モルホリン-4-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナ

フタレン-1-イル) プロパン酸・メチルエステル、

23) 2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒド

20 ナフタレン-1-イル) プロパン酸・メチルエステル、

24) 2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(チオモルホリン-4-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒド

ロナフタレン-1-イル) プロパン酸・メチルエステル、

25) 25) 3-(5-(2-(2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフ

タレン-1-イル) プロパン酸、

26) 3-(5-(2-(2-(1, 3-ジオキサンダン-5-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル) プロパン酸、

5 27) 3-(5-(2-(2-(6-(モルホリン-4-イル) ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル) プロパン酸、

28) 3-(5-(2-(2-(2, 2-ジフルオロー-1, 3-ジオキサンダン-5-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル) プロパン酸、

10 29) 3-(5-(2-(2-(6-ジエチルアミノピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル) プロパン酸、

30) 3-(5-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル) エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル) プロパン酸、

15 31) 3-(5-(2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル) エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル) プロパン酸、

20 32) 3-(5-(2-(2-(モルホリン-4-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル) エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル) プロパン酸、

33) 3-(5-(2-(2-(チオモルホリン-4-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル) エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル) プロパン酸、

25 34) 3-(5-(2-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)-5-

メチルオキサゾールー4ーイル) エトキシ) -3, 4-ジヒドロナフタレン  
-1-イル) プロパン酸、

35) 3-(5-(2-(2-(1, 5-ジメチルピラゾール-3-イル)  
-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ) -3, 4-ジヒドロナフ  
5 タレン-1-イル) プロパン酸、

36) 3-(5-(2-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル) -5  
-メチルチアゾール-4-イル) エトキシ) -3, 4-ジヒドロナフタレン  
-1-イル) プロパン酸、

37) 3-(5-(2-(2-(5-メチルピラジン-2-イル) -5-  
10 メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ) -3, 4-ジヒドロナフタレン  
-1-イル) プロパン酸、

38) 3-(5-(2-(2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン  
-1-イル) -5-メチルチアゾール-4-イル) エトキシ) -3, 4-ジ  
ヒドロナフタレン-1-イル) プロパン酸、

15 39) 5-(5-(2-(2-(1, 3-ジオキサンダン-5-イル)  
-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ) -3, 4-ジヒドロナフ  
タレン-1-イル) ペンタン酸、

40) 2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(6-ジメチルアミノ  
ピリジン-3-イル) -5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ) -  
20 3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル) プロパン酸、

41) 2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(6-(ピリジン-1  
-イル) ピリジン-3-イル) -5-メチルオキサゾール-4-イル) エト  
キシ) -3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル) プロパン酸、

42) 2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(6-(モルホリン-  
25 4-イル) ピリジン-3-イル) -5-メチルオキサゾール-4-イル) エ  
トキシ) -3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル) プロパン酸、

43) 2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸、

44) 2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(モルホリン-4-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸、

45) 2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸、

10 46) 2, 2-ジメチル-3-(5-(2-(2-(チオモルホリン-4-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸、

47) 2-エトキシ-3-(5-(2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸、または

15 48) 2-エトキシ-3-(5-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸である請求の範囲4記載のジヒドロナフタレン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩。

20

## 11. 化合物が

1) 2-(5-(2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)エタノール、

25 2) 2-(5-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)

エタノール、

3) 2-(5-(2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)アセトアルデヒド、または  
 5) 4) 2-(5-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)アセトアルデヒドである請求の範囲5記載のジヒドロナフタレン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩。

10 12. 化合物が

1) 3-(5-(2-(2-イソプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、  
 2) 2-(5-(2-(2-イソプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)酢酸・エチルエステル、  
 15 3) 2,2-ジメチル-3-(5-(2-(2-イソプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル、  
 20 4) 3-(5-(2-(2-イソプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸、  
 5) 2,2-ジメチル-3-(5-(2-(2-イソプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)プロパン酸、または  
 25 6) 2-エトキシ-3-(5-(2-(2-イソプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イ

ル) プロパン酸である請求の範囲 6 記載のジヒドロナフタレン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩。

13. 化合物が

5 1) 2-(5-(2-(2-イソプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)エタノール、または  
10 2) 2-(5-(2-(2-イソプロピル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)アセトアルデヒドである請求の範囲 7 記載のジヒドロナフタレン誘導体化合物、または  
それらの非毒性塩。

14. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示されるジヒドロナフタレン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 (P P A R) 制御剤。

15. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示されるジヒドロナフタレン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 (P P A R)  $\alpha$  および  $\gamma$  型制御剤。

20

16. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示されるジヒドロナフタレン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 (P P A R)  $\alpha$  および  $\gamma$  型アゴニスト。

25 17. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示されるジヒドロナフタレン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する、血糖降下剤

および／または脂質低下剤。

18. 請求の範囲1記載の一般式（I）で示されるジヒドロナフタレン誘導  
体化合物、またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する、糖尿病、肥  
5 満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常  
疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾  
患の予防および／または治療剤。

19. 請求の範囲1記載の一般式（I）で示されるジヒドロナフタレン誘導  
10 体化合物、またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する、HDLコレ  
ステロール上昇剤、LDLコレステロールおよび／またはVLDLコレステ  
ロールの減少剤、糖尿病および／またはシンドロームXのリスクファクター  
軽減剤。

## 配列表

## Sequence Listing

<110> ONO Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> ジヒドロナフタレン誘導体化合物およびその化合物を有効成分とする薬剤

<130> ONP-4028PCT

<150> JP 2000-392723

<151> 2000-12-25

<160> 3

<210> 1

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Enhancer sequence including 4 times repeated Gal4 protein response sequences

<400> 1

tcgacggagt actgtcctcc gcgacggagt actgtcctcc gcgacggagt actgtcctcc 60

gcgacggagt actgtcctcc gagct 85

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> Nuclear localozation signal derived from SV-40 T-antigen

<400> 2

Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly

1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Influenza virus

<220>

<223> hemagglutinin epitope

<400> 3

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1

5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11255

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> (See extra sheet.)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> (See extra sheet.)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 99/11255, A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 March, 1999 (11.03.99), & AU 9887502 A	1-19
A	WO, 97/31907 A1 (Glaxo Group Ltd.), 04 September, 1997 (04.09.97), & GB 9604242 A & EP 888317 A1	1-19

 Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search 25 February, 2002 (25.02.02)	Date of mailing of the international search report 12 March, 2002 (12.03.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP01/11255

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
((International Patent Classification (IPC)))

Int.Cl<sup>7</sup> C07D263/32, C07D277/42, C07D413/04, C07D417/04, A61K31/4439,  
A61K31/422, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/541, A61K31/497,  
A61K31/4545, A61K31/421, A61K31/5377, A61K31/426, A61P43/00,  
A61P3/10, A61P3/06, A61P3/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P9/00,  
A61P/10  
(According to International Patent Classification (IPC) or to both  
national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C07D263/32, C07D277/42, C07D413/04, C07D417/04, A61K31/4439,  
A61K31/422, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/541, A61K31/497,  
A61K31/4545, A61K31/421, A61K31/5377, A61K31/426, A61P43/00,  
A61P3/10, A61P3/06, A61P3/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P9/00,  
A61P/10  
Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C1' C07D263/32, C07D277/42, C07D413/04, C07D417/04, A61K31/4439, A61K31/422, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/541, A61K31/497, A61K31/4545, A61K31/421 (特別ページに続く)

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C1' C07D263/32, C07D277/42, C07D413/04, C07D417/04, A61K31/4439, A61K31/422, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/541, A61K31/497, A61K31/4545, A61K31/421 (特別ページに続く)

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 99/11255 A1 (小野薬品工業株式会社) 1999. 03. 11 & AU 9887502 A	1-19
A	WO 97/31907 A1 (グラクソ、グループ、リミテッド) 1997. 09. 04 & GB 9604242 A & EP 888317 A1	1-19

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

25. 02. 02

## 国際調査報告の発送日

12.03.02

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官(権限のある職員)

富永 保

4P 9840

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

A61K31/5377, A61K31/426, A61P43/00, A61P3/10, A61P3/06, A61P3/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P9/00, A61P9/10

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

A61K31/5377, A61K31/426, A61P43/00, A61P3/10, A61P3/06, A61P3/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P9/00, A61P9/10

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.